

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret[®])

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 4 A

Chronische Hepatitis C bei Erwachsenen

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.07.2017

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|-----------|
| Tabellenverzeichnis | 4 |
| Abbildungsverzeichnis | 38 |
| Abkürzungsverzeichnis | 39 |
| 4 Modul 4 – allgemeine Informationen | 44 |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4..... | 45 |
| 4.2 Methodik | 64 |
| 4.2.1 Fragestellung | 64 |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung | 67 |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung | 73 |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers | 73 |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche | 73 |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern | 74 |
| 4.2.3.4 Selektion relevanter Studien | 76 |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise..... | 76 |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse | 78 |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien | 78 |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien..... | 79 |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen..... | 85 |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen | 86 |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren | 87 |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche | 91 |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen | 94 |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 94 |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 94 |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 94 |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche..... | 97 |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern | 100 |
| 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 101 |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 102 |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen | 102 |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene..... | 109 |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien..... | 110 |
| 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT..... | 111 |
| 4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT | 112 |
| 4.3.1.3.1.2 Anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) – RCT..... | 113 |
| 4.3.1.3.1.3 Symptomatik anhand des FSS – RCT | 116 |
| 4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D – RCT. | 119 |

| | | |
|-------------|---|-----|
| 4.3.1.3.1.5 | Unerwünschte Ereignisse – RCT..... | 123 |
| 4.3.1.3.2 | Subgruppenanalysen – RCT..... | 128 |
| 4.3.1.3.3 | Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien..... | 130 |
| 4.3.2 | Weitere Unterlagen..... | 132 |
| 4.3.2.1 | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien | 132 |
| 4.3.2.1.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche | 132 |
| 4.3.2.1.1.1 | Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche | 133 |
| 4.3.2.1.1.2 | Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – Studien für indirekte Vergleiche..... | 135 |
| 4.3.2.1.1.3 | Studien aus der Suche in Studienregistern – Studien für indirekte Vergleiche..... | 142 |
| 4.3.2.1.1.4 | Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und RCT mit der zVT – Studien für indirekte Vergleiche..... | 144 |
| 4.3.2.1.2 | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche..... | 145 |
| 4.3.2.1.3 | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen | 146 |
| 4.3.2.1.3.1 | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT | 146 |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT | 149 |
| 4.3.2.2 | Nicht randomisierte vergleichende Studien | 149 |
| 4.3.2.2.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien | 149 |
| 4.3.2.2.2 | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien..... | 150 |
| 4.3.2.2.3 | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien | 150 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 150 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien | 152 |
| 4.3.2.3 | Weitere Untersuchungen..... | 152 |
| 4.3.2.3.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen | 152 |
| 4.3.2.3.1.1 | Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen | 152 |
| 4.3.2.3.1.2 | Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen | 160 |
| 4.3.2.3.1.3 | Studien aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen | 164 |
| 4.3.2.3.1.4 | Resultierender Studienpool: RCT und weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen | 166 |
| 4.3.2.3.2 | Charakteristika der weiteren Untersuchungen | 170 |
| 4.3.2.3.2.1 | Studiendesign und Studienpopulationen | 170 |
| 4.3.2.3.2.2 | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | 214 |
| 4.3.2.3.3 | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen | 215 |
| 4.3.2.3.3.1 | Endpunkte – weitere Untersuchungen | 215 |
| 4.3.2.3.3.2 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen | 363 |
| 4.3.2.4 | Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen | 538 |
| 4.4 | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... | 564 |
| 4.4.1 | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise | 564 |

| | | |
|--|--|------------|
| 4.4.2 | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... | 566 |
| 4.4.3 | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 588 |
| 4.5 | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte | 588 |
| 4.5.1 | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... | 588 |
| 4.5.2 | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... | 588 |
| 4.5.3 | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen | 589 |
| 4.5.4 | Verwendung von Surrogatendpunkten | 589 |
| 4.6 | Liste der eingeschlossenen Studien..... | 591 |
| 4.7 | Referenzliste..... | 593 |
| Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche | | 605 |
| Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern..... | | 618 |
| Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... | | 627 |
| Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... | | 630 |
| Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT | | 724 |
| Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten | | 839 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 4-1: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen | 46 |
| Tabelle 4-2: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 47 |
| Tabelle 4-3: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit der zVT für adjustierte indirekte Vergleiche | 49 |
| Tabelle 4-4: Studienergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie zu HCV-Genotyp-2-Patienten ohne Zirrhose (Studie M15-828 [CERTAIN-II]; Fragestellung 2.1)..... | 52 |
| Tabelle 4-5: Gepoolte Studienergebnisse der Patientenpopulationen der HCV-Genotyp-1, -2, -4, -5/6-Patienten..... | 53 |
| Tabelle 4-6:Gepoolte Studienergebnisse der Patientenpopulation der HCV-Genotyp-3-Patienten | 57 |
| Tabelle 4-7:Gepoolte Studienergebnisse der Patientenpopulation der Lebertransplantationspatienten..... | 60 |
| Tabelle 4-8: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen | 65 |
| Tabelle 4-9: Vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet | 66 |
| Tabelle 4-10: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 68 |
| Tabelle 4-11: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit der zVT für adjustierte indirekte Vergleiche | 70 |
| Tabelle 4-12: Relevante Subgruppenmerkmale für die Ergebnisdarstellung zu G/P..... | 90 |
| Tabelle 4-13: Im Dossier nicht im Detail dargestellte Subgruppenmerkmale für G/P | 91 |
| Tabelle 4-14: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 95 |
| Tabelle 4-15: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 96 |
| Tabelle 4-16: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 100 |
| Tabelle 4-17: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 101 |
| Tabelle 4-18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 103 |
| Tabelle 4-19: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 104 |
| Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographische Charakteristika [Alter und Geschlecht]) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie M15-828 [CERTAIN-II]) | 104 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographische Charakteristika [Ethnie und geografische Region]) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie M15-828 [CERTAIN-II]) | 104 |
| Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographische Charakteristika [NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten und Baseline eGFR _{CG}]) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie M15-828 [CERTAIN-II]) | 105 |
| Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitscharakteristika [HCV-RNA zu Baseline, Baseline-Fibrosestatus und Vorbehandlung]) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie M15-828 [CERTAIN-II]) | 105 |
| Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitscharakteristika [Art des vorherigen Nichtansprechens, HCV-HIV-Koinfektion, Studienabbrecher]) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie M15-828 [CERTAIN-II])..... | 106 |
| Tabelle 4-25: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 110 |
| Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 110 |
| Tabelle 4-27: Operationalisierung von Mortalität..... | 112 |
| Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 112 |
| Tabelle 4-29: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 113 |
| Tabelle 4-30: Operationalisierung des anhaltenden virologischen Ansprechens (SVR) | 113 |
| Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 114 |
| Tabelle 4-32: Ergebnisse zum anhaltenden virologischen Ansprechen (SVR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 115 |
| Tabelle 4-33: Konkordanzanalyse für SVR ₁₂ und SVR ₂₄ für Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion ohne Zirrhose..... | 116 |
| Tabelle 4-34: Operationalisierung der Symptomatik anhand des FSS | 116 |
| Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Symptomatik anhand des FSS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 117 |
| Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Symptomatik anhand des FSS (Zunahme des Gesamtscores ab Baseline um $\geq 0,7$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 118 |
| Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Symptomatik anhand des FSS (Veränderung des Gesamtscores ab Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 119 |
| Tabelle 4-38: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EQ-5D | 120 |
| Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 120 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-40: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS (Zunahme des EQ-5D VAS ab Baseline um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 121 |
| Tabelle 4-41: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS (Veränderung des Wertes ab Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 122 |
| Tabelle 4-42: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D Health Index Scores (Veränderung des Scores ab Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 122 |
| Tabelle 4-43: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen - RCT..... | 124 |
| Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 124 |
| Tabelle 4-45: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 126 |
| Tabelle 4-46: p-Werte der Interaktionstests zum Vergleich von G/P mit SOF/RBV (basierend auf dem RR)..... | 129 |
| Tabelle 4-47: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche..... | 133 |
| Tabelle 4-48: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Durchführung von indirekten Vergleichen herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche | 135 |
| Tabelle 4-49: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche..... | 142 |
| Tabelle 4-50: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche | 144 |
| Tabelle 4-51: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder der zVT für indirekte Vergleiche | 145 |
| Tabelle 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche | 146 |
| Tabelle 4-53: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... | 147 |
| Tabelle 4-54: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 147 |
| Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche | 148 |
| Tabelle 4-56: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... | 148 |
| Tabelle 4-57: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien | 150 |
| Tabelle 4-58: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 151 |
| Tabelle 4-59: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien | 151 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-60: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT und weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 153 |
| Tabelle 4-61: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT und weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 160 |
| Tabelle 4-62: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT und weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 165 |
| Tabelle 4-63: Studienpool – RCT und weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 167 |
| Tabelle 4-64: Studienpool – RCT und weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel pro Fragestellung..... | 169 |
| Tabelle 4-65: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT und weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 171 |
| Tabelle 4-66: Charakterisierung der Interventionen – RCT und weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 177 |
| Tabelle 4-67: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographische Charakteristika [Alter und Geschlecht]) – RCT und weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 180 |
| Tabelle 4-68: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographische Charakteristika [Ethnie und geografische Region]) – RCT und weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 183 |
| Tabelle 4-69: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitscharakteristika [NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten und Baseline eGFR _{CG}]) – RCT und weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 188 |
| Tabelle 4-70: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitscharakteristika [HCV-RNA zu Baseline, Baseline-Fibrosestatus und Vorbehandlung]) – RCT und weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 193 |
| Tabelle 4-71: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitscharakteristika [Art des vorherigen Nichtansprechens, HCV-HIV-Koinfektion, Studienabbrecher]) – RCT und weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 198 |
| Tabelle 4-72: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitscharakteristika [HCV-Genotyp]) – RCT und weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 201 |
| Tabelle 4-73: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitscharakteristika [Zirrhosestatus]) – RCT und weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 201 |
| Tabelle 4-74: Studiendesign der eingeschlossenen Studien vs. Ergebnisdarstellung im vorliegenden Dossier..... | 215 |
| Tabelle 4-75: Operationalisierung von Mortalität – weitere Untersuchungen..... | 216 |
| Tabelle 4-76: Ergebnisse für Mortalität aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 217 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-77: Ergebnisse für Mortalität aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population) | 218 |
| Tabelle 4-78: Ergebnisse für Mortalität aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 219 |
| Tabelle 4-79: Ergebnisse für Mortalität aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population) | 219 |
| Tabelle 4-80: Ergebnisse für Mortalität aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion (Safety-Population) | 220 |
| Tabelle 4-81: Ergebnisse für Mortalität aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 220 |
| Tabelle 4-82: Erklärung zu den Ergebnissen für Mortalität je relevanter Fragestellung | 221 |
| Tabelle 4-83: Operationalisierung von anhaltendem virologischen Ansprechen (SVR ₁₂) – weitere Untersuchungen | 222 |
| Tabelle 4-84: Ergebnisse für SVR ₁₂ und SVR ₂₄ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population) | 224 |
| Tabelle 4-85: Ergebnisse für SVR ₁₂ und SVR ₂₄ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (ITT-Population) | 227 |
| Tabelle 4-86: Ergebnisse für SVR ₁₂ und SVR ₂₄ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (ITT-Population) | 229 |
| Tabelle 4-87: Ergebnisse für SVR ₁₂ und SVR ₂₄ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (ITT-Population) | 231 |
| Tabelle 4-88: Ergebnisse für SVR ₁₂ und SVR ₂₄ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion (ITT-Population) | 233 |
| Tabelle 4-89: Ergebnisse für SVR ₁₂ und SVR ₂₄ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (ITT-Population) | 235 |
| Tabelle 4-90: Konkordanzanalyse für SVR ₁₂ und SVR ₂₄ für Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion | 236 |
| Tabelle 4-91: Konkordanzanalyse für SVR ₁₂ und SVR ₂₄ für Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion | 237 |
| Tabelle 4-92: Konkordanzanalyse für SVR ₁₂ und SVR ₂₄ für Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion | 238 |
| Tabelle 4-93: Konkordanzanalyse für SVR ₁₂ und SVR ₂₄ für Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion | 238 |
| Tabelle 4-94: Konkordanzanalyse für SVR ₁₂ und SVR ₂₄ für Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion | 239 |
| Tabelle 4-95: Konkordanzanalyse für SVR ₁₂ und SVR ₂₄ für Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion | 239 |
| Tabelle 4-96: Operationalisierung von Symptomatik anhand des FSS – weitere Untersuchungen | 240 |
| Tabelle 4-97: Nichtberücksichtigungsanteile beim FSS bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population) | 241 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-98: Nichtberücksichtigungsanteile beim FSS bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (ITT-Population) | 242 |
| Tabelle 4-99: Nichtberücksichtigungsanteile beim FSS bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (ITT-Population) | 243 |
| Tabelle 4-100: Nichtberücksichtigungsanteile beim FSS bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (ITT-Population) | 243 |
| Tabelle 4-101: Nichtberücksichtigungsanteile beim FSS bei Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion (ITT-Population) | 244 |
| Tabelle 4-102: Nichtberücksichtigungsanteile beim FSS bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (ITT-Population) | 244 |
| Tabelle 4-103: Ergebnisse für die Symptomatik anhand des FSS (Zunahme des Gesamtscores ab Baseline um $\geq 0,7$ Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population) | 245 |
| Tabelle 4-104: Ergebnisse für die Symptomatik anhand des FSS (Veränderung des Gesamtscores ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population) | 247 |
| Tabelle 4-105: Ergebnisse für die Symptomatik anhand des FSS (Zunahme des Gesamtscores ab Baseline um $\geq 0,7$ Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (ITT-Population) | 249 |
| Tabelle 4-106: Ergebnisse für die Symptomatik anhand des FSS (Veränderung des Gesamtscores ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (ITT-Population) | 251 |
| Tabelle 4-107: Ergebnisse für die Symptomatik anhand des FSS (Zunahme des Gesamtscores ab Baseline um $\geq 0,7$ Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (ITT-Population) | 253 |
| Tabelle 4-108: Ergebnisse für die Symptomatik anhand des FSS (Veränderung des Gesamtscores ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (ITT-Population) | 255 |
| Tabelle 4-109: Ergebnisse für die Symptomatik anhand des FSS (Zunahme des Gesamtscores ab Baseline um $\geq 0,7$ Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (ITT-Population) | 257 |
| Tabelle 4-110: Ergebnisse für die Symptomatik anhand des FSS (Veränderung des Gesamtscores ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (ITT-Population) | 259 |
| Tabelle 4-111: Ergebnisse für die Symptomatik anhand des FSS (Zunahme des Gesamtscores ab Baseline um $\geq 0,7$ Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion (ITT-Population) | 261 |
| Tabelle 4-112: Ergebnisse für die Symptomatik anhand des FSS (Veränderung des Gesamtscores ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion (ITT-Population) | 262 |
| Tabelle 4-113: Ergebnisse für die Symptomatik anhand des FSS (Zunahme des Gesamtscores ab Baseline um $\geq 0,7$ Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (ITT-Population) | 263 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-114: Ergebnisse für die Symptomatik anhand des FSS (Veränderung des Gesamtscores ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (ITT-Population) | 264 |
| Tabelle 4-115: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des EQ-5D – weitere Untersuchungen | 266 |
| Tabelle 4-116: Nichtberücksichtigungsanteile beim EQ-5D VAS bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population) | 268 |
| Tabelle 4-117: Nichtberücksichtigungsanteile beim EQ-5D Health Index bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population) | 269 |
| Tabelle 4-118: Nichtberücksichtigungsanteile beim EQ-5D VAS bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (ITT-Population) | 270 |
| Tabelle 4-119: Nichtberücksichtigungsanteile beim EQ-5D Health Index bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (ITT-Population) | 271 |
| Tabelle 4-120: Nichtberücksichtigungsanteile beim EQ-5D VAS bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (ITT-Population) | 272 |
| Tabelle 4-121: Nichtberücksichtigungsanteile beim EQ-5D Health Index bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (ITT-Population) | 272 |
| Tabelle 4-122: Nichtberücksichtigungsanteile beim EQ-5D VAS bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (ITT-Population) | 273 |
| Tabelle 4-123: Nichtberücksichtigungsanteile beim EQ-5D Health Index bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (ITT-Population) | 273 |
| Tabelle 4-124: Nichtberücksichtigungsanteile beim EQ-5D VAS bei Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion (ITT-Population) | 274 |
| Tabelle 4-125: Nichtberücksichtigungsanteile beim EQ-5D Health Index bei Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion (ITT-Population) | 274 |
| Tabelle 4-126: Nichtberücksichtigungsanteile beim EQ-5D VAS bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (ITT-Population) | 274 |
| Tabelle 4-127: Nichtberücksichtigungsanteile beim EQ-5D Health Index bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (ITT-Population) | 275 |
| Tabelle 4-128: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS (Zunahme des EQ-5D VAS ab Baseline um ≥ 10 Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population).. | 275 |
| Tabelle 4-129: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS (Veränderung des Wertes ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population) | 277 |
| Tabelle 4-130: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D Health Index Scores (Veränderung des Scores ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population).. | 278 |
| Tabelle 4-131: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS (Zunahme des EQ-5D VAS ab Baseline um ≥ 10 Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (ITT-Population).. | 281 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-132: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS (Veränderung des Wertes ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (ITT-Population) | 283 |
| Tabelle 4-133: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D Health Index Scores (Veränderung des Scores ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (ITT-Population).. | 284 |
| Tabelle 4-134: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS (Zunahme des EQ-5D VAS ab Baseline um ≥ 10 Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (ITT-Population).. | 286 |
| Tabelle 4-135: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS (Veränderung des Wertes ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (ITT-Population) | 288 |
| Tabelle 4-136: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D Health Index Scores (Veränderung des Scores ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (ITT-Population).. | 289 |
| Tabelle 4-137: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS (Zunahme des EQ-5D VAS ab Baseline um ≥ 10 Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (ITT-Population).. | 291 |
| Tabelle 4-138: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS (Veränderung des Wertes ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (ITT-Population) | 293 |
| Tabelle 4-139: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D Health Index Scores (Veränderung des Scores ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (ITT-Population).. | 294 |
| Tabelle 4-140: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS (Zunahme des EQ-5D VAS ab Baseline um ≥ 10 Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion (ITT-Population) | 296 |
| Tabelle 4-141: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS (Veränderung des Wertes ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion (ITT-Population) | 297 |
| Tabelle 4-142: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D Health Index Scores (Veränderung des Scores ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion (ITT-Population) | 297 |
| Tabelle 4-143: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS (Zunahme des EQ-5D VAS ab Baseline um ≥ 10 Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (ITT-Population) | 299 |
| Tabelle 4-144: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS (Veränderung des Wertes ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (ITT-Population) | 300 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-145: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D Health Index Scores (Veränderung des Scores ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (ITT-Population) | 300 |
| Tabelle 4-146: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des SF-36 – weitere Untersuchungen | 302 |
| Tabelle 4-147: Nichtberücksichtigungsanteile beim SF-36 (PCS) bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population) | 303 |
| Tabelle 4-148: Nichtberücksichtigungsanteile beim SF-36 (MCS) bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population) | 304 |
| Tabelle 4-149: Nichtberücksichtigungsanteile beim SF-36 (PCS) bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (ITT-Population) | 304 |
| Tabelle 4-150: Nichtberücksichtigungsanteile beim SF-36 (MCS) bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (ITT-Population) | 305 |
| Tabelle 4-151: Nichtberücksichtigungsanteile beim SF-36 (PCS) bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (ITT-Population) | 305 |
| Tabelle 4-152: Nichtberücksichtigungsanteile beim SF-36 (MCS) bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (ITT-Population) | 306 |
| Tabelle 4-153: Nichtberücksichtigungsanteile beim SF-36 (PCS) bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (ITT-Population) | 306 |
| Tabelle 4-154: Nichtberücksichtigungsanteile beim SF-36 (MCS) bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (ITT-Population) | 307 |
| Tabelle 4-155: Nichtberücksichtigungsanteile beim SF-36 (PCS) bei Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion (ITT-Population) | 307 |
| Tabelle 4-156: Nichtberücksichtigungsanteile beim SF-36 (MCS) bei Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion (ITT-Population) | 308 |
| Tabelle 4-157: Nichtberücksichtigungsanteile beim SF-36 bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (ITT-Population) | 308 |
| Tabelle 4-158: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (Zunahme des SF-36 PCS ab Baseline um $\geq 2,5$ Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population).. | 309 |
| Tabelle 4-159: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (Zunahme des SF-36 MCS ab Baseline um $\geq 2,5$ Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population).. | 309 |
| Tabelle 4-160: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (PCS) (Veränderung des Wertes ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population) | 311 |
| Tabelle 4-161: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (MCS) (Veränderung des Wertes ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population) | 312 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-162: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (Zunahme des SF-36 PCS ab Baseline um $\geq 2,5$ Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (ITT-Population).. | 314 |
| Tabelle 4-163: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (Zunahme des SF-36 MCS ab Baseline um $\geq 2,5$ Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (ITT-Population).. | 314 |
| Tabelle 4-164: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (PCS) (Veränderung des Wertes ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (ITT-Population) | 316 |
| Tabelle 4-165: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (MCS) (Veränderung des Wertes ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (ITT-Population) | 317 |
| Tabelle 4-166: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (Zunahme des SF-36 PCS ab Baseline um $\geq 2,5$ Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (ITT-Population).. | 319 |
| Tabelle 4-167: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (Zunahme des SF-36 MCS ab Baseline um $\geq 2,5$ Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (ITT-Population).. | 319 |
| Tabelle 4-168: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (PCS) (Veränderung des Wertes ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (ITT-Population) | 322 |
| Tabelle 4-169: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (MCS) (Veränderung des Wertes ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (ITT-Population) | 323 |
| Tabelle 4-170: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (Zunahme des SF-36 PCS ab Baseline um $\geq 2,5$ Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (ITT-Population).. | 325 |
| Tabelle 4-171: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (Zunahme des SF-36 MCS ab Baseline um $\geq 2,5$ Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (ITT-Population).. | 326 |
| Tabelle 4-172: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (PCS) (Veränderung des Wertes ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (ITT-Population) | 328 |
| Tabelle 4-173: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (MCS) (Veränderung des Wertes ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (ITT-Population) | 329 |
| Tabelle 4-174: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (Zunahme des SF-36 PCS ab Baseline um $\geq 2,5$ Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion (ITT-Population) | 331 |
| Tabelle 4-175: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (Zunahme des SF-36 MCS ab Baseline um $\geq 2,5$ Punkte) aus Studien mit dem zu | |

| | |
|---|-----|
| bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion (ITT-Population) | 331 |
| Tabelle 4-176: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (PCS) (Veränderung des Wertes ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion (ITT-Population) | 333 |
| Tabelle 4-177: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (MCS) (Veränderung des Wertes ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion (ITT-Population) | 333 |
| Tabelle 4-178: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (Zunahme des SF-36 PCS oder MCS ab Baseline um $\geq 2,5$ Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (ITT-Population) | 334 |
| Tabelle 4-179: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (Veränderung des Wertes ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (ITT-Population) | 336 |
| Tabelle 4-180: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen..... | 338 |
| Tabelle 4-181: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 343 |
| Tabelle 4-182: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Teil 1) (Safety-Population)..... | 344 |
| Tabelle 4-183: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Teil 2) (Safety-Population)..... | 345 |
| Tabelle 4-184: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population) | 347 |
| Tabelle 4-185: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Teil 1) (Safety-Population)..... | 348 |
| Tabelle 4-186: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Teil 2) (Safety-Population)..... | 349 |
| Tabelle 4-187: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 351 |
| Tabelle 4-188: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Teil 1) (Safety-Population)..... | 352 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-189: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Teil 2) (Safety-Population)..... | 353 |
| Tabelle 4-190: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population) | 355 |
| Tabelle 4-191: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Teil 1) (Safety-Population)..... | 356 |
| Tabelle 4-192: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Teil 2) (Safety-Population)..... | 357 |
| Tabelle 4-193: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion (Safety-Population) | 359 |
| Tabelle 4-194: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion (Teil 1) (Safety-Population)..... | 360 |
| Tabelle 4-195: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion (Teil 2) (Safety-Population)..... | 360 |
| Tabelle 4-196: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 362 |
| Tabelle 4-197: Nicht dargestellte Subpopulationen pro Fragestellung | 365 |
| Tabelle 4-198: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für SVR ₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population) | 367 |
| Tabelle 4-199: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für SVR ₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (ITT-Population) | 368 |
| Tabelle 4-200: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für SVR ₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (ITT-Population) | 369 |
| Tabelle 4-201: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für SVR ₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (ITT-Population) | 369 |
| Tabelle 4-202: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für SVR ₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (ITT-Population) | 370 |
| Tabelle 4-203: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für SVR ₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population) | 371 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-204: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für SVR ₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (ITT-Population) | 372 |
| Tabelle 4-205: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für SVR ₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (ITT-Population) | 372 |
| Tabelle 4-206: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für SVR ₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (ITT-Population) | 373 |
| Tabelle 4-207: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für SVR ₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population) | 373 |
| Tabelle 4-208: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für SVR ₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (ITT-Population) | 374 |
| Tabelle 4-209: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für SVR ₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (ITT-Population) | 374 |
| Tabelle 4-210: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für SVR ₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (ITT-Population) | 375 |
| Tabelle 4-211: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für SVR ₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (ITT-Population) | 375 |
| Tabelle 4-212: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für SVR ₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population) | 376 |
| Tabelle 4-213: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für SVR ₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (ITT-Population) | 376 |
| Tabelle 4-214: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für SVR ₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (ITT-Population) | 377 |
| Tabelle 4-215: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für SVR ₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (ITT-Population) | 378 |
| Tabelle 4-216: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für SVR ₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (ITT-Population) | 378 |
| Tabelle 4-217: Subgruppenergebnisse (HCV-Genotyp) für SVR ₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (ITT-Population) | 379 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-218: Subgruppenergebnisse (Kompensierte Zirrhose) für SVR ₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (ITT-Population) | 379 |
| Tabelle 4-219: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 381 |
| Tabelle 4-220: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population) | 382 |
| Tabelle 4-221: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 383 |
| Tabelle 4-222: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population) | 383 |
| Tabelle 4-223: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 384 |
| Tabelle 4-224: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 385 |
| Tabelle 4-225: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population) | 386 |
| Tabelle 4-226: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 386 |
| Tabelle 4-227: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 387 |
| Tabelle 4-228: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 387 |
| Tabelle 4-229: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population) | 388 |
| Tabelle 4-230: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu | |

| | |
|--|-----|
| bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 388 |
| Tabelle 4-231: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population) | 389 |
| Tabelle 4-232: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 389 |
| Tabelle 4-233: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 390 |
| Tabelle 4-234: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population) | 390 |
| Tabelle 4-235: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 391 |
| Tabelle 4-236: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population) | 391 |
| Tabelle 4-237: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 392 |
| Tabelle 4-238: Subgruppenergebnisse (HCV-Genotyp) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 392 |
| Tabelle 4-239: Subgruppenergebnisse (Kompensierte Zirrhose) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 393 |
| Tabelle 4-240: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 395 |
| Tabelle 4-241: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population) | 396 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-242: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 397 |
| Tabelle 4-243: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population) | 397 |
| Tabelle 4-244: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 398 |
| Tabelle 4-245: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 399 |
| Tabelle 4-246: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population) | 400 |
| Tabelle 4-247: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 400 |
| Tabelle 4-248: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 401 |
| Tabelle 4-249: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 401 |
| Tabelle 4-250: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population) | 402 |
| Tabelle 4-251: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 402 |
| Tabelle 4-252: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population) | 403 |
| Tabelle 4-253: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu | |

| | |
|---|-----|
| bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 403 |
| Tabelle 4-254: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 404 |
| Tabelle 4-255: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population) | 404 |
| Tabelle 4-256: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 405 |
| Tabelle 4-257: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population) | 405 |
| Tabelle 4-258: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 406 |
| Tabelle 4-259: Subgruppenergebnisse (HCV-Genotyp) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV- Infektion (Safety-Population) | 406 |
| Tabelle 4-260: Subgruppenergebnisse (Kompensierte Zirrhose) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 407 |
| Tabelle 4-261: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population)..... | 409 |
| Tabelle 4-262: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population)..... | 410 |
| Tabelle 4-263: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)..... | 411 |
| Tabelle 4-264: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population)..... | 411 |
| Tabelle 4-265: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)..... | 412 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-266: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 413 |
| Tabelle 4-267: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population) | 414 |
| Tabelle 4-268: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 414 |
| Tabelle 4-269: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 415 |
| Tabelle 4-270: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 415 |
| Tabelle 4-271: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population) | 416 |
| Tabelle 4-272: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 416 |
| Tabelle 4-273: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population) | 417 |
| Tabelle 4-274: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) ... | 417 |
| Tabelle 4-275: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 418 |
| Tabelle 4-276: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population) | 418 |
| Tabelle 4-277: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 419 |
| Tabelle 4-278: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population) | 419 |
| Tabelle 4-279: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 420 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-280: Subgruppenergebnisse (HCV-Genotyp) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)..... | 420 |
| Tabelle 4-281: Subgruppenergebnisse (Kompensierte Zirrhose) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)..... | 421 |
| Tabelle 4-282: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Therapieabbrüche aufgrund UE aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population)..... | 423 |
| Tabelle 4-283: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Therapieabbrüche aufgrund UE aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)..... | 423 |
| Tabelle 4-284: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Therapieabbrüche aufgrund UE aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 424 |
| Tabelle 4-285: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Therapieabbrüche aufgrund UE aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) ... | 424 |
| Tabelle 4-286: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Therapieabbrüche aufgrund UE aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 425 |
| Tabelle 4-287: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Therapieabbrüche aufgrund UE aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 425 |
| Tabelle 4-288: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Therapieabbrüche aufgrund UE aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 426 |
| Tabelle 4-289: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Therapieabbrüche aufgrund UE aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) ... | 426 |
| Tabelle 4-290: Subgruppenergebnisse (HCV-Genotyp) für Therapieabbrüche aufgrund UE aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV- Infektion (Safety-Population)..... | 427 |
| Tabelle 4-291: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Hautausschlag aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population) | 429 |
| Tabelle 4-292: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Hautausschlag aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 430 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-293: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Hautausschlag aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population) | 430 |
| Tabelle 4-294: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Hautausschlag aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)..... | 431 |
| Tabelle 4-295: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Hautausschlag aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 431 |
| Tabelle 4-296: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Hautausschlag aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 432 |
| Tabelle 4-297: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Hautausschlag aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 432 |
| Tabelle 4-298: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Hautausschlag aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 433 |
| Tabelle 4-299: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Hautausschlag aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 434 |
| Tabelle 4-300: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Hautausschlag aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population) | 434 |
| Tabelle 4-301: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Hautausschlag aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 435 |
| Tabelle 4-302: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Hautausschlag aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 435 |
| Tabelle 4-303: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Hautausschlag aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 436 |
| Tabelle 4-304: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Hautausschlag aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population) | 436 |
| Tabelle 4-305: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Hautausschlag aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 437 |
| Tabelle 4-306: Subgruppenergebnisse (HCV-Genotyp) für Hautausschlag aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV- Infektion (Safety-Population) | 437 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-307: Subgruppenergebnisse (Kompensierte Zirrhose) für Hautausschlag aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)..... | 438 |
| Tabelle 4-308: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 440 |
| Tabelle 4-309: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population) | 441 |
| Tabelle 4-310: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 442 |
| Tabelle 4-311: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population) | 442 |
| Tabelle 4-312: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 443 |
| Tabelle 4-313: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 444 |
| Tabelle 4-314: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population) | 445 |
| Tabelle 4-315: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 445 |
| Tabelle 4-316: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 446 |
| Tabelle 4-317: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 446 |
| Tabelle 4-318: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population) | 447 |
| Tabelle 4-319: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 447 |
| Tabelle 4-320: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population) | 448 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-321: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 448 |
| Tabelle 4-322: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 449 |
| Tabelle 4-323: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population) | 449 |
| Tabelle 4-324: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 450 |
| Tabelle 4-325: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population) | 450 |
| Tabelle 4-326: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 451 |
| Tabelle 4-327: Subgruppenergebnisse (HCV-Genotyp) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV- Infektion (Safety-Population) | 451 |
| Tabelle 4-328: Subgruppenergebnisse (Kompensierte Zirrhose) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 452 |
| Tabelle 4-329: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Anämien aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 454 |
| Tabelle 4-330: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Anämien aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 455 |
| Tabelle 4-331: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Anämien aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population) | 455 |
| Tabelle 4-332: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Anämien aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 456 |
| Tabelle 4-333: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Anämien aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 456 |
| Tabelle 4-334: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Anämien aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 457 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-335: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Anämien aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 457 |
| Tabelle 4-336: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Anämien aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 458 |
| Tabelle 4-337: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Anämien aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 459 |
| Tabelle 4-338: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Anämien aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population) | 459 |
| Tabelle 4-339: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Anämien aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 460 |
| Tabelle 4-340: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Anämien aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 460 |
| Tabelle 4-341: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Anämien aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 461 |
| Tabelle 4-342: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Anämien aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population) | 461 |
| Tabelle 4-343: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Anämien aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 462 |
| Tabelle 4-344: Subgruppenergebnisse (HCV-Genotyp) für Anämien aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV- Infektion (Safety-Population) | 462 |
| Tabelle 4-345: Subgruppenergebnisse (Kompensierte Zirrhose) für Anämien aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 463 |
| Tabelle 4-346: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 465 |
| Tabelle 4-347: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population) | 466 |
| Tabelle 4-348: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 467 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-349: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population) | 467 |
| Tabelle 4-350: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)..... | 468 |
| Tabelle 4-351: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 469 |
| Tabelle 4-352: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population) | 470 |
| Tabelle 4-353: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 470 |
| Tabelle 4-354: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 471 |
| Tabelle 4-355: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 471 |
| Tabelle 4-356: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population) | 472 |
| Tabelle 4-357: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 472 |
| Tabelle 4-358: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population) | 473 |
| Tabelle 4-359: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 473 |
| Tabelle 4-360: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 474 |
| Tabelle 4-361: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population) | 474 |
| Tabelle 4-362: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 475 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-363: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population) | 475 |
| Tabelle 4-364: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 476 |
| Tabelle 4-365: Subgruppenergebnisse (HCV-Genotyp) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV- Infektion (Safety-Population) | 476 |
| Tabelle 4-366: Subgruppenergebnisse (Kompensierte Zirrhose) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)..... | 477 |
| Tabelle 4-367: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)..... | 479 |
| Tabelle 4-368: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population)..... | 480 |
| Tabelle 4-369: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)..... | 481 |
| Tabelle 4-370: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population)..... | 481 |
| Tabelle 4-371: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)..... | 482 |
| Tabelle 4-372: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 482 |
| Tabelle 4-373: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population) | 483 |
| Tabelle 4-374: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 483 |
| Tabelle 4-375: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 484 |
| Tabelle 4-376: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 484 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-377: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population) | 485 |
| Tabelle 4-378: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 485 |
| Tabelle 4-379: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population) | 486 |
| Tabelle 4-380: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) ... | 486 |
| Tabelle 4-381: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 487 |
| Tabelle 4-382: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population) | 487 |
| Tabelle 4-383: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 488 |
| Tabelle 4-384: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population) | 488 |
| Tabelle 4-385: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 489 |
| Tabelle 4-386: Subgruppenergebnisse (HCV-Genotyp) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV- Infektion (Safety-Population)..... | 489 |
| Tabelle 4-387: Subgruppenergebnisse (Kompensierte Zirrhose) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)..... | 490 |
| Tabelle 4-388: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 492 |
| Tabelle 4-389: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population) | 493 |
| Tabelle 4-390: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 494 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-391: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population) | 494 |
| Tabelle 4-392: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 495 |
| Tabelle 4-393: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 496 |
| Tabelle 4-394: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population) | 497 |
| Tabelle 4-395: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 497 |
| Tabelle 4-396: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 498 |
| Tabelle 4-397: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 498 |
| Tabelle 4-398: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population) | 499 |
| Tabelle 4-399: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 499 |
| Tabelle 4-400: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population) | 500 |
| Tabelle 4-401: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 500 |
| Tabelle 4-402: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 501 |
| Tabelle 4-403: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population) | 501 |
| Tabelle 4-404: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 502 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-405: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population) | 502 |
| Tabelle 4-406: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 503 |
| Tabelle 4-407: Subgruppenergebnisse (HCV-Genotyp) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV- Infektion (Safety-Population) | 503 |
| Tabelle 4-408: Subgruppenergebnisse (Kompensierte Zirrhose) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 504 |
| Tabelle 4-409: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Asthenie aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 506 |
| Tabelle 4-410: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Asthenie aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population) | 506 |
| Tabelle 4-411: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Asthenie aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 507 |
| Tabelle 4-412: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Asthenie aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 507 |
| Tabelle 4-413: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Asthenie aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 508 |
| Tabelle 4-414: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Asthenie aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 508 |
| Tabelle 4-415: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Asthenie aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 509 |
| Tabelle 4-416: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Asthenie aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 509 |
| Tabelle 4-417: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Asthenie aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 510 |
| Tabelle 4-418: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Asthenie aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 510 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-419: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Asthenie aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 511 |
| Tabelle 4-420: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Asthenie aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 511 |
| Tabelle 4-421: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Asthenie aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 512 |
| Tabelle 4-422: Subgruppenergebnisse (HCV-Genotyp) für Asthenie aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV- Infektion (Safety-Population) | 512 |
| Tabelle 4-423: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 514 |
| Tabelle 4-424: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population) | 515 |
| Tabelle 4-425: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 516 |
| Tabelle 4-426: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population) | 516 |
| Tabelle 4-427: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)..... | 517 |
| Tabelle 4-428: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 518 |
| Tabelle 4-429: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population) | 519 |
| Tabelle 4-430: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 519 |
| Tabelle 4-431: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 520 |
| Tabelle 4-432: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 520 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-433: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population) | 521 |
| Tabelle 4-434: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 521 |
| Tabelle 4-435: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population) | 522 |
| Tabelle 4-436: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 522 |
| Tabelle 4-437: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 523 |
| Tabelle 4-438: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population) | 523 |
| Tabelle 4-439: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 524 |
| Tabelle 4-440: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population) | 524 |
| Tabelle 4-441: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 525 |
| Tabelle 4-442: Subgruppenergebnisse (HCV-Genotyp) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)..... | 525 |
| Tabelle 4-443: Subgruppenergebnisse (Kompensierte Zirrhose) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)..... | 526 |
| Tabelle 4-444: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Reizbarkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 528 |
| Tabelle 4-445: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Reizbarkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population) | 529 |
| Tabelle 4-446: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Reizbarkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 530 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-447: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Reizbarkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 530 |
| Tabelle 4-448: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Reizbarkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 531 |
| Tabelle 4-449: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Reizbarkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population) | 531 |
| Tabelle 4-450: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Reizbarkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 532 |
| Tabelle 4-451: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Reizbarkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 532 |
| Tabelle 4-452: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Reizbarkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 533 |
| Tabelle 4-453: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Reizbarkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population) | 533 |
| Tabelle 4-454: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Reizbarkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 534 |
| Tabelle 4-455: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m ²]) für Reizbarkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 534 |
| Tabelle 4-456: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Reizbarkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population) | 535 |
| Tabelle 4-457: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Reizbarkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population) | 535 |
| Tabelle 4-458: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Reizbarkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population) | 536 |
| Tabelle 4-459: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Reizbarkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 536 |
| Tabelle 4-460: Subgruppenergebnisse (HCV-Genotyp) für Reizbarkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population) | 537 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-461: Subgruppenergebnisse (Kompensierte Zirrhose) für Reizbarkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)..... | 537 |
| Tabelle 4-462: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen in weiteren Untersuchungen..... | 538 |
| Tabelle 4-463: Verwendete Evidenz zur Beantwortung der jeweiligen Fragestellung..... | 565 |
| Tabelle 4-464: Zusammenfassung der gepoolten Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen für HCV-Genotyp-1-Patienten – SVR | 570 |
| Tabelle 4-465: Zusammenfassung der gepoolten Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen für HCV-Genotyp-1-Patienten – SF-36 | 571 |
| Tabelle 4-466: Zusammenfassung der gepoolten Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen für HCV-Genotyp-1-Patienten – UE..... | 572 |
| Tabelle 4-467: Zusammenfassung der gepoolten Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen für HCV-Genotyp-2-Patienten – SVR | 573 |
| Tabelle 4-468: Zusammenfassung der gepoolten Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen für HCV-Genotyp-2-Patienten – SF-36 | 574 |
| Tabelle 4-469: Zusammenfassung der gepoolten Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen für HCV-Genotyp-2-Patienten – UE..... | 575 |
| Tabelle 4-470: Zusammenfassung der gepoolten Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen für HCV-Genotyp-3-Patienten - SVR..... | 576 |
| Tabelle 4-471: Zusammenfassung der gepoolten Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen für HCV-Genotyp-3-Patienten – SF-36 | 577 |
| Tabelle 4-472: Zusammenfassung der gepoolten Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen für HCV-Genotyp-3-Patienten – UE..... | 578 |
| Tabelle 4-473: Zusammenfassung der gepoolten Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen für HCV-Genotyp-4-Patienten – SVR | 579 |
| Tabelle 4-474: Zusammenfassung der gepoolten Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen für HCV-Genotyp-4-Patienten – SF-36 | 580 |
| Tabelle 4-475: Zusammenfassung der gepoolten Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen für HCV-Genotyp-4-Patienten – UE..... | 581 |
| Tabelle 4-476: Zusammenfassung der gepoolten Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen für HCV-Genotyp-5/6-Patienten – SVR | 582 |
| Tabelle 4-477: Zusammenfassung der gepoolten Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen für HCV-Genotyp-5/6-Patienten – SF-36 | 583 |
| Tabelle 4-478: Zusammenfassung der gepoolten Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen für HCV-Genotyp-5/6-Patienten – UE..... | 584 |
| Tabelle 4-479: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen für Lebertransplantationspatienten - SVR | 585 |
| Tabelle 4-480: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen für HCV-Lebertransplantationspatienten – SF-36..... | 585 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-481: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen für Lebertransplantationspatienten – UE | 586 |
| Tabelle 4-482: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... | 588 |
| Tabelle 4-483: Liste der eingeschlossenen Studien | 591 |
| Tabelle 4-484 (Anhang): Im Volltext gesichtete und ausgeschlossenen Publikationen in der bibliografischen Literaturrecherche (RCT – zu bewertendes Arzneimittel)..... | 627 |
| Tabelle 4-485 (Anhang): Im Volltext gesichtete und ausgeschlossenen Publikationen in der bibliografischen Literaturrecherche (RCT für indirekte Vergleiche – zu bewertendes Arzneimittel) | 628 |
| Tabelle 4-486 (Anhang): Im Volltext gesichtete und ausgeschlossenen Publikationen in der bibliografischen Literaturrecherche (weitere Untersuchungen)..... | 629 |
| Tabelle 4-487 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche (RCT –zu bewertendes Arzneimittel) | 630 |
| Tabelle 4-488 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche (RCT für indirekte Vergleiche – zu bewertendes Arzneimittel)..... | 641 |
| Tabelle 4-489 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche (RCT für indirekte Vergleiche – zweckmäßige Vergleichstherapie LDV/SOF) | 651 |
| Tabelle 4-490 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche (RCT für indirekte Vergleiche – zweckmäßige Vergleichstherapie OBV/PTV/r+DSV) | 684 |
| Tabelle 4-491 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche (weitere Untersuchungen) | 717 |
| Tabelle 4-492 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie M15-828 (CERTAIN-II)..... | 725 |
| Tabelle 4-493 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie M15-594 (CERTAIN-I)..... | 735 |
| Tabelle 4-494 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie M13-590 (ENDURANCE-I)..... | 747 |
| Tabelle 4-495 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie M13-594 (ENDURANCE-III) | 758 |
| Tabelle 4-496 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie M14-172 (EXPEDITION-I)..... | 769 |
| Tabelle 4-497 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie M15-462 (EXPEDITION-IV)..... | 779 |
| Tabelle 4-498 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie M14-867 (SURVEYOR-I)..... | 789 |
| Tabelle 4-499 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie M14-868 (SURVEYOR-II)..... | 799 |
| Tabelle 4-500 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie M14-730 (EXPEDITION-II) | 816 |
| Tabelle 4-501 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie M13-596 (MAGELLAN-II)..... | 826 |

Tabelle 4-502 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten
für Studie M15-828 CERTAIN-II..... 840

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 98 |
| Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 99 |
| Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 137 |
| Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche | 138 |
| Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zVT LDV/SOF für indirekte Vergleiche | 140 |
| Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zVT OBV/PTV/r+DSV für indirekte Vergleiche | 141 |
| Abbildung 7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT und weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 162 |
| Abbildung 8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT und weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 163 |
| Abbildung 9: Flow-Chart der Studie M15-828 (CERTAIN-II) | 734 |
| Abbildung 10: Flow-Chart der Studie M15-594 (CERTAIN-I) | 746 |
| Abbildung 11: Flow-Chart der Studie M13-590 (ENDURANCE-I) | 757 |
| Abbildung 12: Flow-Chart der Studie M13-594 (ENDURANCE-III) | 768 |
| Abbildung 13: Flow-Chart der Studie M14-172 (EXPEDITION-I) | 778 |
| Abbildung 14: Flow-Chart der Studie M15-462 (EXPEDITION-IV) | 788 |
| Abbildung 15: Flow-Chart der Studie M14-867 (SURVEYOR-I) | 798 |
| Abbildung 16: Flow-Chart der Studie M14-868 (SURVEYOR-II) | 815 |
| Abbildung 17: Flow-Chart der Studie M13-596 (MAGELLAN-II) | 838 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|-------------------------|--|
| ABT-493 | Glecaprevir |
| ABT-530 | Pibrentasvir |
| AIDS | Erworbenes Immunschwächesyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome) |
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| ANCOVA | Kovarianzanalyse (analysis of covariance) |
| ANOVA | Varianzanalyse (analysis of variance) |
| APRI | AST-Thrombozyten-Verhältnis-Index |
| ART | Antiretrovirale Therapie |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| BID | Zweimal täglich (bis in die) |
| BMI | Body-Mass-Index |
| BOC | Boceprevir |
| CD4 | Cluster of differentiation |
| CKD | Chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease) |
| CONSORT | Consolidated Standards of Reporting Trials |
| CrCl | Kreatinin-Clearance |
| CSR | Studienbericht |
| CT | Computertomografie |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| DAA | Direkt antiviral wirkende Substanz (Direct-acting Antiviral Agent) |
| DCV | Daclatasvir |
| DEGS1 | Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland |
| DHC-R | Deutsches Hepatitis-C-Register |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation |
| DSV | Dasabuvir |
| EBR | Elbasvir |
| EG | Europäische Gemeinschaft |
| eGFR/eGFR _{CG} | Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate/geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft Gault |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EMBASE | Excerpta Medical Database |
| EOT | Behandlungsende (end of treatment) |
| EQ-5D | Euro-Qol-5 Dimensions |
| EQ-5D-3L/5L | Euro-Qol-5 Dimensions-5 Level/-3 Level |
| ESRD | Terminale Niereninsuffizienz (End-Stage Renal Disease) |
| EU-CTR | EU Clinical Trials Register |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FIB | Fibrinogen |
| FSH | Follikelstimulierendes Hormon |
| FSS | Fatigue Severity Scale |
| G/P | Glecaprevir/Pibrentasvir |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GGT | Gamma-Glutamyltransferase |
| GLE | Glecaprevir |
| GT | Genotyp |
| GZR | Grazoprevir |
| HbA1c | Glykiertes Hämoglobin (Langzeitblutzucker) |
| HBsAg | HBV-Oberflächenantigen (HBV Surface Antigen) |
| HBV | Hepatitis-B-Virus |
| HCC | Leberzellkarzinom (HepatoCellular Carcinoma) |
| HCV | Hepatitis-C-Virus |
| HCVTSat | Hepatitis C Virus Treatment Satisfaction |
| HIV | Humanes Immundefizienz-Virus |
| HOMA-IR | Homeostasis Model of Assessment – Insulin Resistance |
| IASL | International Association for the Study of the Liver |
| ICH | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use |
| ICTRP | International Clinical Trials Registry Platform |
| IFN | Interferon |
| IL | Interleukin |
| INR | International Normalized Ratio |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| IRT | Interactive Response Technology |
| ITT | Intention to treat |
| ITT-MS | ITT-HCV monoinfizierte Patienten |
| ITT-PS | ITT-primäres Subset |
| ITT-PS-PP | ITT-primäres Subset Per Protocol |
| IU | Internationale Einheit (International Unit) |
| k.A. | Keine Angabe |
| KI | Konfidenzintervall |
| LDL | Low Density Lipoprotein |
| LDV | Ledipasvir |
| LLOQ | Untere Quantifizierbarkeitsgrenze (Lower limit of quantification) |
| LOCF | Last Observation Carried Forward |
| MCS | Mental Component Summary |
| MDRD | Modification of Diet in Renal Disease |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| MEDLINE | Medical Literature Analysis and Retrieval System Online |
| MID | Minimally Important Difference |
| mITT-GT | Modifizierte ITT-Genotyp |
| mITT-GT-VF | Modifizierte ITT-Genotyp-virologisches Versagen |
| mITT-PS | Modifizierte ITT-primäres Subset |
| mITT-PS-GT | Modifizierte ITT-primäres Subset-Genotyp |
| MRT | Magnetresonanztomografie |
| MTC | Mixed Treatment Comparison |
| MW | Mittelwert |
| MWD | Mittelwertdifferenz |
| N | Anzahl Patienten in der Analyse |
| n | Anzahl Patienten mit Ereignis |
| n.b. | Nicht berechenbar |
| n.e. | Nicht erreicht |
| NGS | Next-Generation Sequencing |
| NHS | National Health Service |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| NS | Nichtstruktur |
| OBV | Ombitasvir |
| OR | Odds Ratio |
| PCS | Physical Component Summary |
| PIB | Pibrentasvir |
| peg-IFN | Pegyliertes Interferon |
| PI | Proteaseinhibitor |
| pOR | Peto Odds Ratio |
| PP | Per Protocol |
| PPI | Protonenpumpen-Inhibitoren |
| PRO | Patientenberichteter Endpunkt (Patient Reported Outcomes) |
| PT | Preferred Term |
| PTV | Paritaprevir |
| QD | Einmal täglich (quaque die) |
| r | Ritonavir |
| RBV | Ribavirin |
| RCT | Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) |
| RD | Risikodifferenz |
| RKI | Robert Koch-Institut |
| RNA | Ribonukleinsäure |
| RR | Relatives Risiko |
| SAP | Statistischer Analyseplan |
| SD | Standardabweichung |
| SF-36 | Short Form-36 |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMV | Simeprevir |
| SMWD | Standardisierte Mittelwertdifferenz |
| SOC | System Organ Class |
| SOF | Sofosbuvir |
| STE | Surrogate Threshold Effects |
| STROBE | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| SUE | Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis |
| SVR | Anhaltendes virologisches Ansprechen (Sustained Virological Response) |
| TEAE | Unerwünschtes Ereignis während der Behandlung (Treatment Emergent Adverse Events) |
| TREND | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design |
| TVR | Telaprevir |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| ULN | Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal) |
| VAS | Visuelle Analogskala |
| VEL | Velpatasvir |
| VerfO | Verfahrensordnung |
| WHO | World Health Organization |
| WPAI-HCV | Work Productivity and Activity Impairment – Hepatitis C Virus Questionnaire |
| zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Glecaprevir/Pibrentasvir (G/P) (Maviret[®]) ist zugelassen bei Erwachsenen zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Innerhalb dieses Anwendungsgebietes wird zwischen verschiedenen therapielevanten Patientenpopulationen differenziert, die sich hinsichtlich des HCV-Genotyps, Vorbehandlungsstatus, Zirrhosestatus und Vorliegen einer Lebertransplantation unterscheiden. Für diese therapielevanten Patientenpopulationen ergeben sich die in Tabelle 4-8 zusammengefassten Fragestellungen.

Tabelle 4-1: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen

| Fragestellung | Population | Intervention | zVT |
|---------------|--|--|--------------------------------|
| 1.1 | HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose ^a | G/P für 8 Wochen | LDV/SOF oder OBV/PTV/r+DSV±RBV |
| 1.2 | HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose ^a | G/P für 12 Wochen | LDV/SOF |
| 2.1 | HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose ^a | G/P für 8 Wochen | SOF+RBV oder SOF/VEL |
| 2.2 | HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose ^a | G/P für 12 Wochen | SOF+RBV oder SOF/VEL |
| 3.1 | Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose | G/P für 8 Wochen | SOF+RBV oder SOF/VEL |
| 3.2 | Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose | G/P für 12 Wochen | SOF+RBV oder SOF/VEL |
| 3.3 | Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten ^{b, c} | G/P für 16 Wochen | SOF+RBV oder SOF/VEL |
| 4.1 | HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose ^a | G/P für 8 Wochen | LDV/SOF oder OBV/PTV/r+RBV |
| 4.2 | HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose ^a | G/P für 12 Wochen | LDV/SOF |
| 5.1 | HCV-GT5/6-Patienten ohne Zirrhose ^{a, d} | G/P für 8 Wochen | LDV/SOF |
| 5.2 | HCV-GT5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose ^{a, d} | G/P für 12 Wochen | LDV/SOF |
| 6 | Lebertransplantationspatienten | G/P für 12 bzw. 16 Wochen ^c | Je nach Genotyp ^e |

Für alle Fragestellungen gilt 300/120 mg G/P einmal täglich

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir

a: Die Gruppe umfasst sowohl gänzlich therapienaive Patienten als auch Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit peg-IFN+RBV±SOF oder mit SOF+RBV versagt hat.

b: Umfasst sowohl Patienten ohne Zirrhose als auch Patienten mit kompensierter Zirrhose

c: Für Lebertransplantationspatienten wird eine Behandlungsdauer von mindestens 12 Wochen empfohlen. Eine 16-wöchige Behandlungsdauer sollte bei Genotyp-3-infizierten Patienten mit einer Vorbehandlung mit peg-IFN+RBV±SOF oder mit SOF+RBV in Betracht gezogen werden.

d: Da die Genotypen 5 und 6 zahlenmäßig in Deutschland eine untergeordnete Rolle spielen [1], werden die Patienten mit Genotyp 5 und 6 in einer Fragestellung zusammengefasst.

e: Für Lebertransplantationspatienten wurde vom G-BA keine gesonderte zVT genannt. Auch für diese Patienten gelten die für die verschiedenen Fragestellungen 1.1 bis 5.2 gelisteten zVT.

Datenquellen

Zur Beschreibung der Ergebnisse einer Behandlung mit G/P in den jeweiligen Fragestellungen wurden insgesamt zehn Studien eingeschlossen. Dazu wurde auf Daten aus den jeweiligen Studienberichten und post-hoc durchgeführten Analysen zurückgegriffen.

Der Großteil der eingeschlossenen Studien sind nicht kontrollierte Studien, in welchen G/P meist in verschiedenen Dosierungen und an verschiedenen Patientenpopulationen untersucht wurde. Entsprechend war es zum Teil notwendig Ergebnisse zu den jeweiligen Fragestellungen separat aus den Studienarmen herauszurechnen. Im Dossier werden Patientengruppen dargestellt, die entsprechend der Zulassung (Dosierung und Therapiedauer) behandelt wurden. Sofern verfügbar, wurde der Datenschnitt zu Woche 24 nach Behandlungsende verwendet, da dieser die aktuellsten Ergebnisse enthält.

Zur Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools und ob ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden kann, wurden Literaturrecherchen in den Datenbanken MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), EMBASE (Excerpta Medical Database) und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) und Registersuchen in clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), PharmNet.Bund sowie International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der World Health Organization [WHO] zum zu bewertenden Arzneimittel und, sofern sinnvoll, zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) durchgeführt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-2: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | Einschlusskriterien | | Ausschlusskriterien | |
|-------------------|---|----|--|----|
| Population | Patienten mit chronischer Hepatitis C <i>Fragestellung 1.1:</i> HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose ^a <i>Fragestellung 1.2:</i> HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose ^a <i>Fragestellung 2.1:</i> HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose ^a <i>Fragestellung 2.2:</i> HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose ^a <i>Fragestellung 3.1:</i> Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose <i>Fragestellung 3.2:</i> Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose <i>Fragestellung 3.3:</i> Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten ^b <i>Fragestellung 4.1:</i> | E1 | Patienten, die nicht in einer der genannten Fragestellungen enthalten sind | A1 |

| | Einschlusskriterien | | Ausschlusskriterien | |
|-----------------------------|--|----|--|----|
| | HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose ^a <i>Fragestellung 4.2:</i> HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose ^a <i>Fragestellung 5.1:</i> HCV-GT5/6-Patienten ohne Zirrhose ^a <i>Fragestellung 5.2:</i> HCV-GT5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose ^a <i>Fragestellung 6:</i> Lebertransplantationspatienten | | | |
| Intervention | <i>Fragestellungen 1.1, 2.1, 3.1, 4.1, 5.1:</i> G/P (300 mg/120 mg) für 8 Wochen <i>Fragestellungen 1.2,2.2, 3.2,4.2, 5.2, 6:</i> G/P (300 mg/120 mg) für 12 Wochen <i>Fragestellungen 3.3, 6:</i> G/P (300 mg/120 mg) für 16 Wochen | E2 | Abweichende Dosierungen der Wirkstoffe, Abweichende Intervention | A2 |
| Vergleichs-therapie* | Bei der Suche für direkte Vergleiche (Abschnitt 4.3.1) <i>Fragestellung 1.1:</i> LDV/SOF (90 mg/400 mg) oder OBV/PTV/r (25 mg/150 mg/100 mg)+DSV (500 mg) in Genotyp 1b bzw. OBV/PTV/r (25 mg/150 mg/100 mg)+ DSV (500 mg)+RBV ^c in Genotyp 1a <i>Fragestellungen 1.2, 4.2, 5.1, 5.2:</i> LDV/SOF (90 mg/400 mg) <i>Fragestellung 3.3:</i> Patientenindividuelle Therapie ^c <i>Fragestellungen 2.1, 2.2,3.1, 3.2:</i> SOF (400 mg)+RBV ^c oder SOF/VEL (400 mg/100 mg) <i>Fragestellung 4.1:</i> LDV/SOF (90 mg/400 mg) oder OBV/PTV/r (25 mg/150 mg/100 mg) +RBV ^c <i>Fragestellung 6:</i> Je nach Genotyp ^d | E3 | Abweichende Vergleichstherapie | A3 |
| | Bei der Suche für indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) Jegliche Vergleichstherapie | E3 | Keine Einschränkung | A3 |
| Endpunkte | Mindestens ein in der Indikation patientenrelevanter Endpunkt berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Anhaltendes virologisches Ansprechen • Gesundheitsbezogene Lebensqualität | E4 | Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet | A4 |

| | Einschlusskriterien | | Ausschlusskriterien | |
|------------------------|--|----|---|----|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse | | | |
| Studientyp | <ul style="list-style-type: none"> • RCT (Abschnitt 4.3.1 und 4.3.2.1) • Nicht-randomisierte kontrollierte Studien (Abschnitt 4.3.2.3) • Nicht-kontrollierte Studien (randomisiert oder nicht randomisiert, einarmig oder mehrarmig; Abschnitt 4.3.2.3) | E5 | <ul style="list-style-type: none"> • Review-Artikel, • Meta-Analysen, • Fallberichte, • Tierexperimentelle Studien, • Beobachtungsstudien, • Nicht interventionelle Studien | A5 |
| Publikationstyp | Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht | E6 | Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar | A6 |

Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DSV: Dasabuvir; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp, HCV: Hepatitis C-Virus; LDV: Ledipasvir; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir

* Therapiedauer und Dosierung gemäß deutscher Fachinformation.

a: Die Gruppe umfasst sowohl gänzlich therapienaive Patienten als auch Patienten die bereits mit peg-IFN+RBV±SOF oder SOF+RBV vorbehandelt sind.

b: Umfasst sowohl Patienten ohne Zirrhose als auch Patienten mit kompensierter Zirrhose

c: RBV-Dosierung gemäß lokaler Fachinformation.

d: Für Lebertransplantationspatienten wurde vom G-BA keine gesonderte zVT genannt. Auch für diese Patienten gelten die für die verschiedenen Fragestellungen 1.1 bis 5.2 gelisteten zVT.

Tabelle 4-3: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit der zVT für adjustierte indirekte Vergleiche

| | Einschlusskriterien | | Ausschlusskriterien | |
|-------------------|---|----|--|----|
| Population | <p>Patienten mit chronischer Hepatitis C</p> <p><i>Fragestellung 1.1:</i> HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose^a</p> <p><i>Fragestellung 1.2:</i> HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose^a</p> <p><i>Fragestellung 2.1:</i> HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose^a</p> <p><i>Fragestellung 2.2:</i> HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose^a</p> <p><i>Fragestellung 3.1:</i> Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose</p> <p><i>Fragestellung 3.2:</i> Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose</p> <p><i>Fragestellung 3.3:</i></p> | E1 | Patienten, die nicht in einer der genannten Fragestellungen enthalten sind | A1 |

| | Einschlusskriterien | | Ausschlusskriterien | |
|------------------------------|---|----|--|----|
| | <p>Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten^b</p> <p><i>Fragestellung 4.1:</i> HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose</p> <p><i>Fragestellung 4.2:</i> HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose</p> <p><i>Fragestellung 5.1:</i> HCV-GT5/6-Patienten ohne Zirrhose</p> <p><i>Fragestellung 5.2:</i> HCV-GT5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose</p> <p><i>Fragestellung 6:</i> Lebertransplantationspatienten</p> | | | |
| Intervention | Brückenkomparator der dem Komparator aus den Studien zum zu bewertenden Arzneimittel entspricht | E2 | Abweichende Dosierungen der Wirkstoffe, abweichende Behandlungsdauer, abweichende Intervention | A2 |
| Vergleichs-therapie | <p><i>Fragestellung 1.1:</i> LDV/SOF (90 mg/400 mg) oder OBV/PTV/r (25 mg/150 mg/100 mg)+DSV (500 mg) in Genotyp 1b bzw. OBV/PTV/r (25 mg/150 mg/100 mg)+ DSV (500 mg)+RBV^c in Genotyp 1a</p> <p><i>Fragestellungen 1.2, 4.2, 5.1, 5.2:</i> LDV/SOF (90 mg/400 mg)</p> <p><i>Fragestellungen 2.1, 2.2,3.1, 3.2:</i> SOF (400 mg)+RBV^c oder SOF/VEL (400 mg/100 mg)</p> <p><i>Fragestellung 4.1:</i> LDV/SOF (90 mg/400 mg) oder OBV/PTV/r (25 mg/150 mg/100 mg) +RBV^c</p> <p><i>Fragestellung 6:</i> Je nach Genotyp^d</p> | E3 | Keine Einschränkungen | A3 |
| Endpunkte | <p>Mindestens ein in der Indikation patientenrelevanter Endpunkt berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Anhaltendes virologisches Ansprechen • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse | E4 | Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet | A4 |
| Studientyp | RCT | E5 | Keine RCT ^e | A5 |
| Publikations- typ | Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht | E6 | Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar | A6 |

| | Einschlusskriterien | Ausschlusskriterien | |
|--|---------------------|---------------------|--|
| <p>Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp, HCV: Hepatitis C-Virus; LDV: Ledipasvir; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir</p> <p>a: Die Gruppe umfasst sowohl gänzlich therapienaive Patienten als auch Patienten die bereits mit peg-IFN+RBV±SOF oder SOF+RBV vorbehandelt sind.</p> <p>b: Umfasst sowohl Patienten ohne Zirrhose als auch Patienten mit kompensierter Zirrhose</p> <p>c: RBV-Dosierung gemäß lokaler Fachinformation.</p> <p>d: Für Lebertransplantationspatienten wurde vom G-BA keine gesonderte zVT genannt. Auch für diese Patienten gelten die für die verschiedenen Fragestellungen 1.1 bis 5.2 gelisteten zVT.</p> <p>e: Unter das Ausschlusskriterium „keine RCT“ fallen auch: Review-Artikel, Meta-Analysen, Fallberichte, Tierexperimentelle Studien, Beobachtungsstudien, Nicht interventionelle Studien</p> | | | |

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) entsprechend dem Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement dargestellt und auf die Vorgaben des Anhang 4-F zurückgegriffen. Für nicht randomisierte Interventionsstudien ist eher das Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statement zur Beschreibung von Design und Methodik geeignet. Da es sich bei einarmigen (Interventions-)Studien in der Regel weder um RCT, noch um epidemiologische oder nicht randomisierte kontrollierte Studien handelt, lassen sich keine der empfohlenen Statements (CONSORT, TREND oder Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology [STROBE]) vollständig für die Darstellung solcher Studien anwenden. Bei der Darstellung einarmiger Studien wird sich jedoch darum bemüht, dem CONSORT- und dem TREND-Statement soweit wie möglich gerecht zu werden. Ergebnisse aus Studien, die nicht kontrolliert sind bzw. nicht als solche dargestellt werden, sind grundsätzlich mit einem erhöhten Verzerrungspotenzial verbunden. Entsprechend wurde für solche Studien auf eine ausführliche Bewertung des Verzerrungspotenzials gemäß der Angaben in Anhang 4-F verzichtet. Es wurde keine Meta-Analyse im eigentlichen Sinne durchgeführt. Jedoch lagen zu einigen Fragestellungen Ergebnisse aus verschiedenen Studien und Armen mit G/P vor. In diesen Fällen wurden die Ergebnisse pro relevanter Teilpopulation zusätzlich gepoolt dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In den folgenden Tabellen werden die Ergebnisse zu den einzelnen Teilpopulationen anhand der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, anhaltendes virologisches Ansprechen (Sustained Virological Response, SVR), Symptomatik anhand des Fatigue Severity Scale (FSS) (sofern verfügbar), gesundheitsbezogene Lebensqualität (Euro-QoL-5 Dimensions [EQ-5D] und Short Form-36 [SF-36], sofern verfügbar) und unerwünschten Ereignissen (UE) dargestellt.

Für HCV-Genotyp-2-Patienten ohne Zirrhose liegt eine direkt vergleichende Studie vor, deren Ergebnisse in Tabelle 4-4 beschrieben werden. Zu allen weiteren Fragestellungen liegen

Ergebnisse zu Patienten, die mit G/P behandelt wurden, vor. Die gepoolten Ergebnisse hierzu sind ab Tabelle 4-5 dargestellt.

Tabelle 4-4: Studienergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie zu HCV-Genotyp-2-Patienten ohne Zirrhose (Studie M15-828 [CERTAIN-II]; Fragestellung 2.1)

| Endpunktkategorie Endpunkt | G/P | | SOF+RBV | | RR [95%-KI], p-Wert |
|--|-----|-----------|---------|-----------|----------------------------|
| | N | n (%) | N | n (%) | |
| Mortalität | | | | | |
| Mortalität | 90 | 0 | 46 | 0 | n.b. |
| Morbidität | | | | | |
| SVR ₁₂ | 90 | 88 (97,8) | 46 | 43 (93,5) | 1,05 [0,96; 1,14], 0,2850 |
| Symptomatik anhand des FSS | | | | | |
| Responderanalysen 12 Wochen nach EOT ^a | 87 | 18 (20,7) | 45 | 8 (17,8) | 1,16 [0,55; 2,47], 0,6922 |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EQ-5D VAS | | | | | |
| Responderanalysen 12 Wochen nach EOT ^b | 87 | 24 (27,6) | 45 | 18 (40,0) | 0,69 [0,42; 1,13], 0,1404 |
| Unerwünschte Ereignisse | | | | | |
| Gesamtrate UE | 90 | 43 (47,8) | 46 | 35 (76,1) | 0,63 [0,48; 0,82], 0,0007 |
| SUE | 90 | 2 (2,2) | 46 | 2 (4,3) | 0,51 [0,07; 3,51], 0,4949 |
| UE vom Grad ≥ 3 | 90 | 1 (1,1) | 46 | 2 (4,3) | 0,26 [0,02; 2,74], 0,2600 |
| Therapieabbrüche aufgrund UE | 90 | 1 (1,1) | 46 | 1 (2,2) | 0,51 [0,03; 7,99], 0,6323 |
| UE von speziellem Interesse | | | | | |
| Hautausschlag | 90 | 1 (1,1) | 46 | 2 (4,3) | 0,26 [0,02; 2,74], 0,2600 |
| Pruritus | 90 | 3 (3,3) | 46 | 2 (4,3) | 0,77 [0,13; 4,43], 0,7665 |
| Anämien | 90 | 0 | 46 | 16 (34,8) | 0,02 [0,00; 0,26], 0,0035 |
| Schlaflosigkeit | 90 | 0 | 46 | 2 (4,3) | 0,10 [0,01; 2,11], 0,1401 |
| Müdigkeit (Fatigue) | 90 | 0 | 46 | 1 (2,2) | 0,17 [0,01; 4,14], 0,2784 |
| Übelkeit | 90 | 3 (3,3) | 46 | 3 (6,5) | 0,51 [0,11; 2,43], 0,3992 |
| Asthenie | 90 | 0 | 46 | 0 | n.b. |
| Kopfschmerzen | 90 | 6 (6,7) | 46 | 1 (2,2) | 3,07 [0,38; 24,72], 0,2926 |
| Reizbarkeit | 90 | 0 | 46 | 0 | n.b. |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; EQ-5D: Euro-Qol-5 Dimensions; FSS: Fatigue Severity Scale; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.b.: nicht berechenbar; RBV: Ribavirin; RR: Relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; SVR: Anhaltendes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala | | | | | |
| a: Responsekriterium: Anstieg des FSS-Gesamtscores ab Baseline um mindestens 0,7 Punkte (Verschlechterung der Symptomatik) | | | | | |
| b: Responsekriterium: Anstieg des EQ-5D VAS Wertes ab Baseline um mindestens 10 Punkte (Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) | | | | | |

Kein Patient verstarb. Im G/P-Arm lag die SVR₁₂-Rate bei 97,8%, im Sofosbuvir (SOF)+Ribavirin (RBV)-Arm bei 93,5%, was zwar in einem numerischen, jedoch nicht in einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen resultiert. Bezüglich der Müdigkeitssymptomatik (Fatigue gemessen mittels FSS) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Visuelle Analogskala des EQ-5D [EQ-5D VAS]) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen. Bei der Gesamtrate der UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von G/P: Relatives Risiko (RR) [95%-Konfidenzintervall, KI]: 0,63 [0,48; 0,82], p=0,0007. Zudem traten im G/P-Arm statistisch signifikant weniger Anämien auf als im SOF+RBV-Arm (RR [95%-KI]: 0,02 [0,00; 0,2600], p=0,0035).

Tabelle 4-5: Gepoolte Studienergebnisse der Patientenpopulationen der HCV-Genotyp-1, -2, -4, -5/6-Patienten

| Endpunktkategorie | Patienten ohne Zirrhose ^a (Fragestellung 1.1; 2.1; 4.1 & 5.1) | | Patienten mit kompensierter Zirrhose ^a (Fragestellung 1.2; 2.2; 4.2 & 5.2) | |
|--|---|------------|--|------------|
| | N | n (%) | N | n (%) |
| Mortalität | | | | |
| Genotyp 1 | 607 | 1 (0,2) | 153 | 3 (2,0) |
| Genotyp 2 | 213 | 1 (0,5) | 58 | 1 (1,7) |
| Genotyp 4 | 62 | 0 | 21 | 0 |
| Genotyp 5/6 | 15 | 0 | 9 | 0 |
| Morbidität | | | | |
| SVR ₁₂ | | | | |
| Genotyp 1 | 607 | 602 (99,2) | 153 | 149 (97,4) |
| Genotyp 2 | 213 | 209 (98,1) | 58 | 57 (98,3) |
| Genotyp 4 | 62 | 59 (95,2) | 21 | 21 (100) |
| Genotyp 5/6 | 15 | 14 (93,3) | 9 | 9 (100) |
| Symptomatik anhand des FSS | | | | |
| Responderanalysen 12 Wochen nach EOT ^b | | | | |
| Genotyp 1 | 250 | 68 (27,2) | 147 | 40 (27,2) |
| Genotyp 2 | 210 | 38 (18,1) | 56 | 18 (32,1) |
| Genotyp 4 | 57 | 11 (19,3) | 20 | 5 (25,0) |
| Genotyp 5/6 | 14 | 2 (14,3) | 8 | 1 (12,5) |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EQ-5D VAS | | | | |
| Responderanalysen 12 Wochen nach EOT ^c | | | | |
| Genotyp 1 | 588 | 188 (32,0) | 145 | 67 (46,2) |
| Genotyp 2 | 208 | 70 (33,7) | 56 | 15 (26,8) |
| Genotyp 4 | 57 | 18 (31,6) | 20 | 10 (50,0) |
| Genotyp 5/6 | 14 | 7 (50,0) | 7 | 2 (28,6) |

| Endpunktkategorie | Patienten ohne Zirrhose ^a (Fragestellung 1.1; 2.1; 4.1 & 5.1) | | Patienten mit kompensierter Zirrhose ^a (Fragestellung 1.2; 2.2; 4.2 & 5.2) | |
|--|---|-----------------------|--|-----------------------|
| | N | n (%) | N | n (%) |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36 (PCS) | | | | |
| Responderanalysen 12 Wochen nach EOT ^d | | | | |
| Genotyp 1 | 117 | 41 (35,0) | 103 | 51 (49,5) |
| Genotyp 2 | 203 | 97 (47,8) | 34 | 15 (44,1) |
| Genotyp 4 | 55 | 20 (36,4) | 20 | 7 (35,0) |
| Genotyp 5/6 | 14 | 5 (35,7) | 7 | 1 (14,3) |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36 (MCS) | | | | |
| Responderanalysen 12 Wochen nach EOT ^d | | | | |
| Genotyp 1 | 117 | 55 (47,0) | 103 | 56 (54,4) |
| Genotyp 2 | 203 | 98 (48,3) | 34 | 16 (47,1) |
| Genotyp 4 | 55 | 24 (43,6) | 20 | 6 (30,0) |
| Genotyp 5/6 | 14 | 7 (50,0) | 7 | 3 (42,9) |
| Unerwünschte Ereignisse | | | | |
| Gesamtrate UE | | | | |
| Genotyp 1 | 607 | 370 (61,0) | 153 | 105 (68,6) |
| Genotyp 2 | 213 | 135 (63,4) | 58 | 46 (79,3) |
| Genotyp 4 | 62 | 43 (69,4) | 21 | 16 (76,2) |
| Genotyp 5/6 | 15 | 11 (73,3) | 9 | 5 (55,6) |
| SUE | | | | |
| Genotyp 1 | 607 | 11 (1,8) ^e | 153 | 15 (9,8) ^e |
| Genotyp 2 | 213 | 3 (1,4) ^e | 58 | 4 (6,9) ^e |
| Genotyp 4 | 62 | 1 (1,6) ^e | 21 | 3 (14,3) ^e |
| Genotyp 5/6 | 15 | 0 | 9 | 1 (11,1) ^e |
| UE vom Grad ≥ 3 | | | | |
| Genotyp 1 | 607 | 18 (3,0) ^f | 153 | 14 (9,2) ^g |
| Genotyp 2 | 213 | 6 (2,8) ^h | 58 | 5 (8,6) ⁱ |
| Genotyp 4 | 62 | 1 (1,6) ^f | 21 | 3 (14,3) ^g |
| Genotyp 5/6 | 15 | 0 | 9 | 1 (11,1) ⁱ |
| Therapieabbrüche aufgrund UE | | | | |
| Genotyp 1 | 607 | 1 (0,2) ^j | 153 | 2 (1,3) ^k |
| Genotyp 2 | 213 | 0 | 58 | 2 (3,4) ^k |
| Genotyp 4 | 62 | 0 | 21 | 1 (4,8) ^k |
| Genotyp 5/6 | 15 | 0 | 9 | 0 |

| Endpunktkategorie | Patienten ohne Zirrhose ^a (Fragestellung 1.1; 2.1; 4.1 & 5.1) | | Patienten mit kompensierter Zirrhose ^a (Fragestellung 1.2; 2.2; 4.2 & 5.2) | |
|-----------------------------|---|-----------|--|-----------|
| | N | n (%) | N | n (%) |
| UE von speziellem Interesse | | | | |
| Hautausschlag | | | | |
| Genotyp 1 | 607 | 13 (2,1) | 153 | 6 (3,9) |
| Genotyp 2 | 213 | 1 (0,5) | 58 | 1 (1,7) |
| Genotyp 4 | 62 | 2 (3,2) | 21 | 1 (4,8) |
| Genotyp 5/6 | 15 | 0 | 9 | 0 |
| Pruritus | | | | |
| Genotyp 1 | 607 | 30 (4,9) | 153 | 15 (9,8) |
| Genotyp 2 | 213 | 4 (1,9) | 58 | 11 (19,0) |
| Genotyp 4 | 62 | 3 (4,8) | 21 | 3 (14,3) |
| Genotyp 5/6 | 15 | 0 | 9 | 1 (11,1) |
| Anämien | | | | |
| Genotyp 1 | 607 | 2 (0,3) | 153 | 3 (2,0) |
| Genotyp 2 | 213 | 0 | 58 | 1 (1,7) |
| Genotyp 4 | 62 | 2 (3,2) | 21 | 1 (4,8) |
| Genotyp 5/6 | 15 | 0 | 9 | 0 |
| Schlaflosigkeit | | | | |
| Genotyp 1 | 607 | 28 (4,6) | 153 | 3 (2,0) |
| Genotyp 2 | 213 | 5 (2,3) | 58 | 1 (1,7) |
| Genotyp 4 | 62 | 3 (4,8) | 21 | 3 (14,3) |
| Genotyp 5/6 | 15 | 0 | 9 | 0 |
| Müdigkeit (Fatigue) | | | | |
| Genotyp 1 | 607 | 48 (7,9) | 153 | 19 (12,4) |
| Genotyp 2 | 213 | 33 (15,5) | 58 | 6 (10,3) |
| Genotyp 4 | 62 | 12 (19,4) | 21 | 3 (14,3) |
| Genotyp 5/6 | 15 | 4 (26,7) | 9 | 2 (22,2) |
| Übelkeit | | | | |
| Genotyp 1 | 607 | 33 (5,4) | 153 | 12 (7,8) |
| Genotyp 2 | 213 | 25 (11,7) | 58 | 2 (3,4) |
| Genotyp 4 | 62 | 7 (11,3) | 21 | 3 (14,3) |
| Genotyp 5/6 | 15 | 0 | 9 | 0 |
| Asthenie | | | | |
| Genotyp 1 | 607 | 16 (2,6) | 153 | 3 (2,0) |
| Genotyp 2 | 213 | 0 | 58 | 1 (1,7) |

| Endpunktkategorie | Patienten ohne Zirrhose ^a (Fragestellung 1.1; 2.1; 4.1 & 5.1) | | Patienten mit kompensierter Zirrhose ^a (Fragestellung 1.2; 2.2; 4.2 & 5.2) | |
|--|---|-----------|--|----------|
| | N | n (%) | N | n (%) |
| Genotyp 4 | 62 | 2 (3,2) | 21 | 0 |
| Genotyp 5/6 | 15 | 0 | 9 | 0 |
| Kopfschmerzen | | | | |
| Genotyp 1 | 607 | 83 (13,7) | 153 | 14 (9,2) |
| Genotyp 2 | 213 | 23 (10,8) | 58 | 4 (6,9) |
| Genotyp 4 | 62 | 10 (16,1) | 21 | 3 (14,3) |
| Genotyp 5/6 | 15 | 2 (13,3) | 9 | 1 (11,1) |
| Reizbarkeit | | | | |
| Genotyp 1 | 607 | 2 (0,3) | 153 | 2 (1,3) |
| Genotyp 2 | 213 | 4 (1,9) | 58 | 1 (1,7) |
| Genotyp 4 | 62 | 0 | 21 | 1 (4,8) |
| Genotyp 5/6 | 15 | 0 | 9 | 0 |
| <p>Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; EQ-5D: Euro-QoL-5 Dimensions; FSS: Fatigue Severity Scale; ; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; MCS: Mental Component Summary; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PCS: Physical Component Summary; SF-36: Short Form 36; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; SVR: Anhaltendes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p> <p>a: Die Gruppe umfasst sowohl gänzlich therapienaive Patienten als auch Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit peg-IFN+RBV±SOF oder mit SOF+RBV versagt hat.</p> <p>b: Responsekriterium: Anstieg des FSS-Gesamtscores ab Baseline um mindestens 0,7 Punkte (Verschlechterung der Symptomatik).</p> <p>c: Responsekriterium: Anstieg des EQ-5D VAS Wertes ab Baseline um mindestens 10 Punkte (Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität).</p> <p>d: Responsekriterium: Anstieg des Score (PCS oder MCS) ab Baseline um mindestens 2,5 Punkte (Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität).</p> <p>e: Laut Bewertung der Prüfer bestand in keinem der Patienten ein kausaler Zusammenhang zwischen den SUE und der Behandlung mit G/P.</p> <p>f: Laut Bewertung der Prüfer bestand in keinem der Patienten ein kausaler Zusammenhang zwischen den UE vom Grad ≥ 3 und der Behandlung mit G/P.</p> <p>g: Laut Bewertung der Prüfer bestand in zwei der Genotyp 1-Patienten und einem Genotyp 4-Patienten mit kompensierter Zirrhose ein kausaler Zusammenhang zwischen UE vom Grad ≥ 3 und der Behandlung mit G/P (Studie EXPEDITION-IV).</p> <p>h: Laut Bewertung der Prüfer bestand in einem der Genotyp 2-Patienten mit Nierenfunktionsstörung ein kausaler Zusammenhang zwischen UE vom Grad ≥ 3 und der Behandlung mit G/P (Studie CERTAIN-I).</p> <p>i: Laut Bewertung der Prüfer bestand in keinem der Genotyp 2- und 5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose ein kausaler Zusammenhang zwischen den UE vom Grad ≥ 3 und der Behandlung mit G/P.</p> <p>j: Laut Bewertung der Prüfer bestand in keinem der Patienten ein kausaler Zusammenhang zwischen den Therapieabbrüchen aufgrund UE und der Behandlung mit G/P.</p> <p>k: Laut Bewertung der Prüfer bestand in beiden Patienten mit Genotyp 1 mit kompensierter Zirrhose (EXPEDITION-IV und CERTAIN-I), in einem Patienten mit Genotyp 2 mit kompensierter Zirrhose (CERTAIN-I) und einem Patienten mit Genotyp 4 mit kompensierter Zirrhose (EXPEDITION-IV) ein kausaler Zusammenhang zwischen Therapieabbrüchen aufgrund UE und der Behandlung mit G/P.</p> | | | | |

Insgesamt starben nur sechs HCV-Genotyp-1- und Genotyp-2-Patienten in den Studien mit G/P. Alle Fälle standen nach Auffassung der Prüferärzte nicht im Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation.

Die SVR₁₂-Rate lag für Patienten ohne Zirrhose bei 93%-99% und mit kompensierter Zirrhose bei 97%-100%. Die Responderaten (hinsichtlich Verbesserung der Lebensqualität) bei den patientenberichteten Endpunkten EQ-5D VAS und SF-36 waren zwischen den einzelnen Fragestellungen vergleichbar. Ein Response hinsichtlich des FSS (entsprechend einer Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik) trat bei HCV-Genotyp-1-Patienten unabhängig vom Zirrhosestatus bei etwa 27% der Patienten auf, bei HCV-Genotyp-5/6-Patienten bei 12-14%. Bei HCV-Genotyp-2- bzw. -4-Patienten traten eine Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik häufiger bei Patienten mit kompensierter Zirrhose auf. Die Gesamtrate UE lag beim Großteil der Fragestellungen zwischen 60% und 80%. Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von UE war generell unter 1% (gepoolt für Genotyp-1, -2, -4, -5 und -6). Schwerwiegende unerwünschte Ereignissen (SUE) und UE vom Grad ≥ 3 traten bei Patienten ohne Zirrhose selten auf. Bei Patienten mit kompensierter Zirrhose lagen diese Raten etwas höher. Laut Bewertung der Prüferärzte bestand kein kausaler Zusammenhang zwischen SUE und der Behandlung mit G/P. Die Raten für SUE und UE vom Grad ≥ 3 lagen gepoolt über Genotyp-1, -2, -4, -5 und -6-Patienten bei weniger als 5%. Häufigste UE von speziellem Interesse waren Pruritus, Müdigkeit (Fatigue), Übelkeit und Kopfschmerzen.

Tabelle 4-6: Gepoolte Studienergebnisse der Patientenpopulation der HCV-Genotyp-3-Patienten

| Endpunktkategorie Endpunkt | Therapienaive ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | Therapienaive mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | Vorbehandelte (Fragestellung 3.3) | |
|--|---|------------|--|-----------|--------------------------------------|-----------|
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Mortalität | | | | | | |
| Mortalität | 208 | 1 (0,5) | 71 | 0 | 73 | 0 |
| Morbidität | | | | | | |
| SVR ₁₂ | 206 | 196 (95,1) | 71 | 69 (97,2) | 73 | 69 (94,5) |
| Symptomatik anhand des FSS | | | | | | |
| Responderanalysen 12 Wochen nach EOT | 194 | 35 (18,0) | 67 | 12 (17,9) | 72 | 13 (18,1) |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EQ-5D VAS | | | | | | |
| Responderanalysen 12 Wochen nach EOT ^a | 193 | 92 (47,7) | 67 | 27 (40,3) | 72 | 24 (33,3) |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36 (PCS) | | | | | | |
| Responderanalysen 12 Wochen nach EOT ^b | 195 | 94 (48,2) | 64 | 31 (48,4) | 73 | 37 (50,7) |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36 (MCS) | | | | | | |
| Responderanalysen 12 Wochen nach EOT ^c | 195 | 99 (50,8) | 64 | 25 (39,1) | 73 | 32 (43,8) |

| Endpunktkategorie Endpunkt | Therapienaive ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | Therapienaive mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | Vorbehandelte (Fragestellung 3.3) | |
|---|---|----------------------|--|----------------------|--------------------------------------|-----------------------|
| Unerwünschte Ereignisse | | | | | | |
| Gesamtrate UE | 208 | 138 (66,3) | 71 | 58 (81,7) | 73 | 54 (74,0) |
| SUE | 208 | 3 (1,4) ^d | 71 | 2 (2,8) ^d | 73 | 5 (6,8) ^d |
| UE vom Grad ≥ 3 | 208 | 3 (1,4) ^e | 71 | 4 (5,6) ^e | 73 | 8 (11,0) ^f |
| Therapieabbrüche aufgrund UE | 208 | 0 | 71 | 0 | 73 | 0 |
| UE von speziellem Interesse | | | | | | |
| Hautausschlag | 208 | 1 (0,5) | 71 | 3 (4,2) | 73 | 1 (1,4) |
| Pruritus | 208 | 5 (2,4) | 71 | 3 (4,2) | 73 | 1 (1,4) |
| Anämien | 208 | 1 (0,5) | 71 | 0 | 73 | 1 (1,4) |
| Schlaflosigkeit | 208 | 3 (1,4) | 71 | 1 (1,4) | 73 | 3 (4,1) |
| Müdigkeit (Fatigue) | 208 | 29 (13,9) | 71 | 7 (9,9) | 73 | 21 (28,8) |
| Übelkeit | 208 | 23 (11,1) | 71 | 7 (9,9) | 73 | 8 (11,0) |
| Asthenie | 208 | 4 (1,9) | 71 | 2 (2,8) | 73 | 0 |
| Kopfschmerzen | 208 | 40 (19,2) | 71 | 13 (18,3) | 73 | 12 (16,4) |
| Reizbarkeit | 208 | 2 (1,0) | 71 | 1 (1,4) | 73 | 2 (2,7) |
| <p>Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; EQ-5D: Euro-QoL-5 Dimensions; FSS: Fatigue Severity Scale; MCS: Mental Component Summary; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PCS: Physical Component Summary; SF-36: Short Form 36; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; SVR: Anhaltendes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala</p> <p>a: Responsekriterium: Anstieg des FSS-Gesamtscores ab Baseline um mindestens 0,7 Punkte (Verschlechterung der Symptomatik).</p> <p>b: Responsekriterium: Anstieg des EQ-5D VAS Wertes ab Baseline um mindestens 10 Punkte (Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität).</p> <p>c: Responsekriterium: SF-36: Anstieg des Score (PCS oder MCS) ab Baseline um mindestens 2,5 Punkte (Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität).</p> <p>d: Laut Bewertung der Prüfer bestand in keinem der Patienten ein kausaler Zusammenhang zwischen den SUE und der Behandlung mit G/P.</p> <p>e: Laut Bewertung der Prüfer bestand in keinem der Therapienaiven Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose ein kausaler Zusammenhang zwischen den UE vom Grad ≥ 3 und der Behandlung mit G/P.</p> <p>f: Laut Bewertung der Prüfer bestand in einem der vorbehandelten Patienten ein kausaler Zusammenhang zwischen UE vom Grad ≥ 3 und der Behandlung mit G/P (Studie SURVEYOR-II).</p> | | | | | | |

Insgesamt verstarb nur ein HCV-Genotyp-3-Patient. Die Todesursache stand laut Prüfer nicht im Kausalzusammenhang mit der G/P Behandlung. Die SVR₁₂-Rate lag zwischen 95% und 97%. Die Responderaten (Verbesserung der Lebensqualität) der patientenberichteten Endpunkte EQ-5D und SF-36 lagen bei etwa 40%. Eine Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik traten unabhängig vom Vorbehandlungs- und Zirrhosestatus bei ca. 18% der HCV-Genotyp-3-Patienten auf. Die Gesamtrate UE lag zwischen 66% und 82%. Die Rate an SUE (1,4% bis 6,8%) und UE vom Grad ≥ 3 (1,4% bis 11,0%) waren generell sehr

niedrig. Laut Bewertung der Prüfarzte bestand kein kausaler Zusammenhang zwischen SUE und der Behandlung mit G/P. Es kamen keine Therapieabbrüche aufgrund von UE vor. Kopfschmerzen und Müdigkeit (Fatigue) waren die häufigsten UE von speziellem Interesse. Alle weiteren UE von speziellem Interesse traten bei weniger als 11% der Patienten bzw. bei vereinzelt Patienten auf.

Tabelle 4-7: Gepoolte Studienergebnisse der Patientenpopulation der Lebertransplantationspatienten

| Endpunktkategorie | Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | |
|---|--|----------------------|
| | N | n (%) |
| Endpunkt | | |
| Mortalität | | |
| Mortalität | 80 | 0 |
| Morbidität | | |
| SVR ₁₂ | 80 | 78 (97,5) |
| Symptomatik anhand des FSS | | |
| Responderanalysen 12 Wochen nach EOT ^a | 68 | 18 (26,5) |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EQ-5D VAS | | |
| Responderanalysen 12 Wochen nach EOT ^b | 74 | 29 (39,2) |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36 (PCS) | | |
| Responderanalysen 12 Wochen nach EOT ^c | 68 | 25 (36,8) |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand SF-36 (MCS) | | |
| Responderanalysen 12 Wochen nach EOT ^c | 68 | 25 (36,8) |
| Unerwünschte Ereignisse | | |
| Gesamtrate UE | 80 | 67 (83,8) |
| SUE | 80 | 5 (6,3) ^d |
| UE vom Grad ≥ 3 | 80 | 7 (8,8) ^e |
| Therapieabbrüche aufgrund UE | 80 | 1 (1,3) ^f |
| UE von speziellem Interesse | | |
| Hautausschlag | 80 | 4 (5,0) |
| Pruritus | 80 | 10 (12,5) |
| Anämien | 80 | 1 (1,3) |
| Schlaflosigkeit | 80 | 6 (7,5) |
| Müdigkeit (Fatigue) | 80 | 18 (22,5) |
| Übelkeit | 80 | 8 (10,0) |
| Asthenie | 80 | 1 (1,3) |
| Kopfschmerzen | 80 | 20 (25,0) |
| Reizbarkeit | 80 | 2 (2,5) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; EQ-5D: Euro-QoL-5 Dimensions; FSS: Fatigue Severity Scale; MCS: Mental Component Summary; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PCS: Physical Component Summary; SF-36: Short Form 36; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; SVR: Anhaltendes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala | | |

| Endpunktkategorie | Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) |
|-------------------|--|
| a: | Responsekriterium: Anstieg des FSS-Gesamtscores ab Baseline um mindestens 0,7 Punkte (Verschlechterung der Symptomatik). |
| b: | Responsekriterium: Anstieg des EQ-5D VAS Wertes ab Baseline um mindestens 10 Punkte (Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität). |
| c: | Responsekriterium: SF-36: Anstieg des Score (PCS oder MCS) ab Baseline um mindestens 2,5 Punkte (Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität). |
| d: | Laut Bewertung der Prüffärzte bestand in keinem der Patienten ein kausaler Zusammenhang zwischen den SUE und der Behandlung mit G/P. |
| e: | Laut Bewertung der Prüffärzte bestand in drei Patienten ein kausaler Zusammenhang zwischen UE vom Grad ≥ 3 und der Behandlung mit G/P (Studie MAGELLAN-II). |
| f: | Laut Bewertung der Prüffärzte bestand in keinem der Patienten ein kausaler Zusammenhang zwischen den Therapieabbrüchen aufgrund UE und der Behandlung mit G/P. |

Kein Lebertransplantationspatient verstarb während der Studie. Die SVR₁₂ erreichten 97,5% der Patienten. Die Responderaten der patientenberichteten Endpunkte lagen bei 39,2% (EQ-5D VAS) und 36,8% (SF-36 Physical Component Summary [PCS] und Mental Component Summary [MCS]). Von 6,3% der Patienten wurde mindestens ein SUE, in 8,8% der Patienten mindestens ein UE vom Grad ≥ 3 dokumentiert. Lediglich ein Patient (1,3%) brach die Behandlung vorzeitig aufgrund UE ab. Die häufigsten UE von speziellem Interesse waren Kopfschmerzen (25,0%), Müdigkeit (Fatigue) (22,5%), Pruritus (12,5%) und Übelkeit (10,0%). Alle anderen UE von speziellem Interesse traten mit einer Häufigkeit von unter 10% bzw. bei vereinzelt Patienten auf.

Schlussfolgerungen

Für Fragestellung 2.1 (HCV-Genotyp-2-Patienten ohne Zirrhose) wurde die direkt gegen die zVT vergleichende Studie M15-828 (CERTAIN-II) dargestellt. In dieser Studie konnten für die Endpunkte Mortalität, SVR₁₂, Symptomatik (FSS), sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) vergleichbare Ergebnisse zwischen dem G/P-Arm und dem SOF+RBV-Arm gezeigt werden. Hinsichtlich der Sicherheit zeigten sich für eine Therapie mit G/P statistisch signifikante Vorteile bei der Gesamtrate UE sowie für das Auftreten von Anämien. Auf Grundlage der direkt vergleichenden Studie kann jedoch ein Zusatznutzen von G/P aus verfahrenstechnischen (RBV-Dosierung entsprach nicht der deutschen Fachinformation) und methodischen Gründen (Gesamtrate der UE sowie Anämie nicht als patientenrelevante Endpunkte anerkannt) nicht belegt werden.

Für Genotyp-1-Patienten lag eine randomisierte Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel vor (M15-594 [CERTAIN-I]), die sich grundsätzlich für einen adjustierten indirekten Vergleich eignet. Adjustierte indirekte Vergleiche zur Ableitung des Zusatznutzens konnten für HCV-Genotyp-1-Patienten aus Ermangelung adäquater Studien zur zVT nicht durchgeführt werden. Für alle anderen Patientengruppen lagen keine geeigneten RCT zum zu bewertenden Arzneimittel vor.

Zur Darstellung des positiven Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils von G/P wurden daher auch die Ergebnisse aus mehreren Phase-IIb- und Phase-III-Studien (unter anderem einarmig bzw. nicht kontrolliert) herangezogen. In dem umfangreichen Studienprogramm, das ca. 2.300 Patienten mit unterschiedlichen Eigenschaften (unter anderem Lebertransplantation, Nierenfunktionsstörung und DAA [direkt antiviral wirkenden Substanz]-Vorbehandlung) beinhaltet, konnte das positive Nutzen-Risikoprofil von G/P gezeigt werden (Gepoolte Analysen):

- Hohe Heilungsraten bei Patienten ohne Zirrhose über 8 Wochen Behandlungsdauer:
 - Genotyp 1: 99,2% SVR₁₂ (therapienaive und vorbehandelte Patienten)
 - Genotyp 2: 98,1% SVR₁₂ (therapienaive und vorbehandelte Patienten)
 - Genotyp 3: 95,1% SVR₁₂ (therapienaive Patienten)
 - Genotyp 4: 95,2% SVR₁₂ (therapienaive und vorbehandelte Patienten)
 - Genotyp 5/6: 93,3% SVR₁₂ (therapienaive und vorbehandelte Patienten)
- Hohe Heilungsraten bei schwierig zu behandelnden Patienten über 12 bis 16 Wochen Behandlungsdauer:
 - Patienten mit kompensierter Zirrhose
 - Genotyp 1: 97,4% SVR₁₂
 - Genotyp 2: 98,3% SVR₁₂
 - Genotyp 4: 100% SVR₁₂
 - Genotyp 5/6-Patienten: 100% SVR₁₂
 - Genotyp 3-Patienten:
 - Therapie-naive mit kompensierter Zirrhose: 97,2% SVR₁₂
 - Mit Vorbehandlung ohne oder mit kompensierter Zirrhose: 94,5% SVR₁₂
 - Lebertransplantationspatienten: 97,5% SVR₁₂
- Verbesserung der Lebensqualität von Studienbeginn zu Behandlungsende und darüber hinaus konnte bei der Mehrheit der Patienten gezeigt werden
- Sehr niedrige Raten an SUE (unter 4% aller Patienten)
- Sehr niedrige Raten an Therapieabbrüchen aufgrund von UE (unter 0,5% aller Patienten)

In der Zusammenschau der hier aufgeführten Daten deckt G/P den medizinischen Bedarf auch in bisher schwer behandelbaren Patienten mit HCV-Infektion, indem über alle Genotypen hohe Heilungsraten erzielt werden, keine zusätzliche Gabe von RBV benötigt wird und sehr wenige Nebenwirkungen auftreten. Zudem kann die Mehrheit der Patienten in Deutschland mit G/P unabhängig vom Genotyp eine deutlich verkürzte Therapiedauer von 8 Wochen im

Vergleich zu den zVT erhalten. Die Wirkstoffkombination von Glecaprevir (GLE) und Pibrentasvir (PIB) weist zusätzlich eine hohe Resistenzbarriere auf, so dass keine Notwendigkeit zur Resistenztestung besteht.

Eine Behandlung mit G/P stellt einen optimierten und interaktionsarmen Therapieansatz mit einmal täglicher Einnahme sowie sehr begrenztem Einfluss von Baseline-Parametern dar.

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.

G/P (Maviret[®]) ist zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen mit chronischer HCV-Infektion (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation)[2].

Innerhalb dieses Anwendungsgebietes werden zwischen verschiedenen therapielevanten Patientenpopulationen differenziert, die sich hinsichtlich des HCV-Genotyps, Zirrhosestatus, Vorbehandlungsstatus und Vorliegen einer Lebertransplantation unterscheiden. Für diese therapielevanten Patientenpopulationen ergeben sich die in Tabelle 4-8 zusammengefassten Fragestellungen.

Tabelle 4-8: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen

| Fragestellung | Population | Intervention | zVT |
|---------------|--|--|--------------------------------|
| 1.1 | HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose ^a | G/P für 8 Wochen | LDV/SOF oder OBV/PTV/r+DSV±RBV |
| 1.2 | HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose ^a | G/P für 12 Wochen | LDV/SOF |
| 2.1 | HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose ^a | G/P für 8 Wochen | SOF+RBV oder SOF/VEL |
| 2.2 | HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose ^a | G/P für 12 Wochen | SOF+RBV oder SOF/VEL |
| 3.1 | Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose | G/P für 8 Wochen | SOF+RBV oder SOF/VEL |
| 3.2 | Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose | G/P für 12 Wochen | SOF+RBV oder SOF/VEL |
| 3.3 | Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten ^{b, c} | G/P für 16 Wochen | SOF+RBV oder SOF/VEL |
| 4.1 | HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose ^a | G/P für 8 Wochen | LDV/SOF oder OBV/PTV/r+RBV |
| 4.2 | HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose ^a | G/P für 12 Wochen | LDV/SOF |
| 5.1 | HCV-GT5/6-Patienten ohne Zirrhose ^{a, d} | G/P für 8 Wochen | LDV/SOF |
| 5.2 | HCV-GT5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose ^{a, d} | G/P für 12 Wochen | LDV/SOF |
| 6 | Lebertransplantationspatienten | G/P für 12 bzw. 16 Wochen ^e | Je nach Genotyp ^e |

Für alle Fragestellungen gilt 300/120 mg G/P einmal täglich

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir

a: Die Gruppe umfasst sowohl gänzlich therapienaive Patienten als auch Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit peg-IFN+RBV±SOF oder mit SOF+RBV versagt hat.

b: Umfasst sowohl Patienten ohne Zirrhose als auch Patienten mit kompensierter Zirrhose

c: Für Lebertransplantationspatienten wird eine Behandlungsdauer von mindestens 12 Wochen empfohlen. Eine 16-wöchige Behandlungsdauer sollte bei Genotyp-3-infizierten Patienten mit einer Vorbehandlung mit peg-IFN+RBV±SOF oder mit SOF+RBV in Betracht gezogen werden.

d: Da die Genotypen 5 und 6 zahlenmäßig in Deutschland eine untergeordnete Rolle spielen [1], werden die Patienten mit Genotyp 5 und 6 in einer Fragestellung zusammengefasst.

e: Für Lebertransplantationspatienten wurde vom G-BA keine gesonderte zVT genannt. Auch für diese Patienten gelten die für die verschiedenen Fragestellungen 1.1 bis 5.2 gelisteten zVT.

Die relevanten Komponenten der Fragestellung werden im Weiteren beschrieben.

Patientenpopulation

G/P wird bei Erwachsenen zur Behandlung einer chronischen HCV-Infektion angewendet. Die Patientenpopulation wird in der Fachinformation konkretisiert durch die Nennung von Dosierungsempfehlungen für spezifische Populationen in Abhängigkeit vom HCV-Genotyp, Zirrhose, Vorbehandlungsstatus und Vorliegen einer Lebertransplantation. Die sich ergebenden und die dazu gehörigen Fragestellungen sind in Tabelle 4-8 zusammengefasst.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist G/P. Die gemäß Fachinformation empfohlene Dosierung liegt bei einer Tagesdosis von 300 mg/120 mg (drei Tabletten à 100 mg/40 mg täglich zu einer Mahlzeit).

Vergleichstherapie

Die zVT für G/P wurde in einem Beratungsgespräch am 11.12.2015 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegt [3]. Aufgrund der schnellen Entwicklung bzw. Weiterentwicklung der wissenschaftlichen Erkenntnisse in der Indikation, fand am 09.03.2017 ein erneutes Beratungsgespräch mit dem G-BA statt [4]. In diesem Beratungsgespräch wurden vom G-BA die in Tabelle 4-9 dargestellten zVT festgelegt.

Tabelle 4-9: Vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet

| Patientenpopulation | Zweckmäßige Vergleichstherapie (Beratungsgespräch 09.03.2017) |
|--|--|
| HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose | LDV/SOF oder OBV/PTV/r+DSV±RBV |
| HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose | LDV/SOF |
| HCV-GT2-Patienten | SOF+RBV oder SOF/VEL |
| HCV-GT3-Patienten | SOF+RBV oder SOF/VEL |
| HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose | LDV/SOF oder OBV/PTV/r+RBV |
| HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose | LDV/SOF |
| HCV-GT5-Patienten | LDV/SOF |
| HCV-GT6-Patienten | LDV/SOF |

Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; NS: Nichtstruktur; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir

AbbVie folgt der durch den G-BA zuletzt festgelegten zVT.

Endpunkte

Folgende patientenrelevante und valide Endpunkte werden in der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossen:

- Mortalität

- Morbidität/Symptomatik
 - SVR
 - FSS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität, z. B. anhand des SF-36
- UE:
 - Gesamtrate UE
 - SUE
 - UE vom Grad 3-4
 - Therapieabbrüche aufgrund von UE
 - UE von speziellem Interesse

Studientypen

RCT bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit. Ungeachtet dessen, kann es möglich sein, dass zur Beantwortung einer Fragestellung keine RCT vorliegen. In diesen Fällen wird die zu dieser Fragestellung bestverfügbare Evidenz dargestellt.

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.

Zur Identifikation relevanter Studien für die Nutzenbewertung wurden sowohl Suchen für das zu bewertende Arzneimittel nach direkt vergleichenden RCT, nicht randomisierten kontrollierten und nicht kontrollierten Studien als auch Suchen nach RCT, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich eignen, durchgeführt. Diejenigen Studien, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind, wurden anhand von Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert. Eine zusammenfassende Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 4-10 und Tabelle 4-11.

Tabelle 4-10: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | Einschlusskriterien | | Ausschlusskriterien | |
|-----------------------------|---|----|--|----|
| Population | <p>Patienten mit chronischer Hepatitis C</p> <p><i>Fragestellung 1.1:</i> HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose^a</p> <p><i>Fragestellung 1.2:</i> HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose^a</p> <p><i>Fragestellung 2.1:</i> HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose^a</p> <p><i>Fragestellung 2.2:</i> HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose^a</p> <p><i>Fragestellung 3.1:</i> Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose</p> <p><i>Fragestellung 3.2:</i> Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose</p> <p><i>Fragestellung 3.3:</i> Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten^b</p> <p><i>Fragestellung 4.1:</i> HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose^a</p> <p><i>Fragestellung 4.2:</i> HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose^a</p> <p><i>Fragestellung 5.1:</i> HCV-GT5/6-Patienten ohne Zirrhose^a</p> <p><i>Fragestellung 5.2:</i> HCV-GT5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose^a</p> <p><i>Fragestellung 6:</i> Lebertransplantationspatienten</p> | E1 | Patienten, die nicht in einer der genannten Fragestellungen enthalten sind | A1 |
| Intervention | <p><i>Fragestellungen 1.1, 2.1, 3.1, 4.1, 5.1:</i> G/P (300 mg/120 mg) für 8 Wochen</p> <p><i>Fragestellungen 1.2, 2.2, 3.2, 4.2, 5.2, 6:</i> G/P (300 mg/120 mg) für 12 Wochen</p> <p><i>Fragestellungen 3.3, 6:</i> G/P (300 mg/120 mg) für 16 Wochen</p> | E2 | Abweichende Dosierungen der Wirkstoffe, Abweichende Intervention | A2 |
| Vergleichs-therapie* | <p>Bei der Suche für direkte Vergleiche (Abschnitt 4.3.1)</p> <p><i>Fragestellung 1.1:</i> LDV/SOF (90 mg/400 mg) oder OBV/PTV/r (25 mg/150 mg/100 mg)+DSV (500 mg) in Genotyp 1b bzw. OBV/PTV/r (25 mg/150 mg/100 mg)+ DSV (500 mg)+RBV^c in Genotyp 1a</p> <p><i>Fragestellungen 1.2, 4.2, 5.1, 5.2:</i></p> | E3 | Abweichende Vergleichstherapie | A3 |

| | Einschlusskriterien | | Ausschlusskriterien | |
|-------------------------|---|----|---|----|
| | LDV/SOF (90 mg/400 mg) <i>Fragestellung 3.3:</i> Patientenindividuelle Therapie ^c <i>Fragestellungen 2.1, 2.2, 3.1, 3.2:</i> SOF (400 mg)+RBV ^c oder SOF/VEL (400 mg/100 mg) <i>Fragestellung 4.1:</i> LDV/SOF (90 mg/400 mg) oder OBV/PTV/r (25 mg/150 mg/100 mg) +RBV ^c <i>Fragestellung 6:</i> Je nach Genotyp ^d | | | |
| | Bei der Suche für indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) Jegliche Vergleichstherapie | E3 | Keine Einschränkung | A3 |
| Endpunkte | Mindestens ein in der Indikation patientenrelevanter Endpunkt berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Anhaltendes virologisches Ansprechen • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse | E4 | Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet | A4 |
| Studientyp | <ul style="list-style-type: none"> • RCT (Abschnitt 4.3.1 und 4.3.2.1) • Nicht-randomisierte kontrollierte Studien (Abschnitt 4.3.2.3) • Nicht-kontrollierte Studien (randomisiert oder nicht randomisiert, einarmig oder mehrarmig; Abschnitt 4.3.2.3) | E5 | <ul style="list-style-type: none"> • Review-Artikel, • Meta-Analysen, • Fallberichte, • Tierexperimentelle Studien, • Beobachtungsstudien, • Nicht interventionelle Studien | A5 |
| Publikations-typ | Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht | E6 | Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar | A6 |

Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DSV: Dasabuvir; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp, HCV: Hepatitis C-Virus; LDV: Ledipasvir; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir

* Therapiedauer und Dosierung gemäß deutscher Fachinformation.

a: Die Gruppe umfasst sowohl gänzlich therapienaive Patienten als auch Patienten die bereits mit peg-IFN+RBV±SOF oder SOF+RBV vorbehandelt sind.

b: Umfasst sowohl Patienten ohne Zirrhose als auch Patienten mit kompensierter Zirrhose

c: RBV-Dosierung gemäß lokaler Fachinformation.

d: Für Lebertransplantationspatienten wurde vom G-BA keine gesonderte zVT genannt. Auch für diese Patienten gelten die für die verschiedenen Fragestellungen 1.1 bis 5.2 gelisteten zVT.

Tabelle 4-11: Einschluss- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit der zVT für adjustierte indirekte Vergleiche

| | Einschlusskriterien | | Ausschlusskriterien | |
|----------------------------|---|----|--|----|
| Population | <p>Patienten mit chronischer Hepatitis C</p> <p><i>Fragestellung 1.1:</i> HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose^a</p> <p><i>Fragestellung 1.2:</i> HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose^a</p> <p><i>Fragestellung 2.1:</i> HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose^a</p> <p><i>Fragestellung 2.2:</i> HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose^a</p> <p><i>Fragestellung 3.1:</i> Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose</p> <p><i>Fragestellung 3.2:</i> Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose</p> <p><i>Fragestellung 3.3:</i> Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten^b</p> <p><i>Fragestellung 4.1:</i> HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose</p> <p><i>Fragestellung 4.2:</i> HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose</p> <p><i>Fragestellung 5.1:</i> HCV-GT5/6-Patienten ohne Zirrhose</p> <p><i>Fragestellung 5.2:</i> HCV-GT5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose</p> <p><i>Fragestellung 6:</i> Lebertransplantationspatienten</p> | E1 | Patienten, die nicht in einer der genannten Fragestellungen enthalten sind | A1 |
| Intervention | Brückenkomparator der dem Komparator aus den Studien zum zu bewertenden Arzneimittel entspricht | E2 | Abweichende Dosierungen der Wirkstoffe, abweichende Behandlungsdauer, abweichende Intervention | A2 |
| Vergleichs-therapie | <p><i>Fragestellung 1.1:</i> LDV/SOF (90 mg/400 mg) oder OBV/PTV/r (25 mg/150 mg/100 mg)+DSV (500 mg) in Genotyp 1b bzw. OBV/PTV/r (25 mg/150 mg/100 mg)+ DSV (500 mg)+RBV^c in Genotyp 1a</p> <p><i>Fragestellungen 1.2, 4.2, 5.1, 5.2:</i> LDV/SOF (90 mg/400 mg)</p> <p><i>Fragestellungen 2.1, 2.2, 3.1, 3.2:</i> SOF (400 mg)+RBV^c oder SOF/VEL (400 mg/100 mg)</p> | E3 | Keine Einschränkungen | A3 |

| | Einschlusskriterien | | Ausschlusskriterien | |
|------------------------------|---|----|--|----|
| | <i>Fragestellung 4.1:</i> LDV/SOF (90 mg/400 mg) oder OBV/PTV/r (25 mg/150 mg/100 mg) +RBV ^c <i>Fragestellung 6:</i> Je nach Genotyp ^d | | | |
| Endpunkte | Mindestens ein in der Indikation patientenrelevanter Endpunkt berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Anhaltendes virologisches Ansprechen • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse | E4 | Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet | A4 |
| Studientyp | RCT | E5 | Keine RCT ^e | A5 |
| Publikations- typ | Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht | E6 | Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar | A6 |

Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp, HCV: Hepatitis C-Virus; LDV: Ledipasvir; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; r: Ritonavir; RBV: Ribavirin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir

a: Die Gruppe umfasst sowohl gänzlich therapie-naive Patienten als auch Patienten die bereits mit peg-IFN+RBV±SOF oder SOF+RBV vorbehandelt sind.

b: Umfasst sowohl Patienten ohne Zirrhose als auch Patienten mit kompensierter Zirrhose

c: RBV-Dosierung gemäß lokaler Fachinformation.

d: Für Lebertransplantationspatienten wurde vom G-BA keine gesonderte zVT genannt. Auch für diese Patienten gelten die für die verschiedenen Fragestellungen 1.1 bis 5.2 gelisteten zVT.

e: Unter das Ausschlusskriterium „keine RCT“ fallen auch: Review-Artikel, Meta-Analysen, Fallberichte, Tierexperimentelle Studien, Beobachtungsstudien, Nicht interventionelle Studien

Population

Gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet und den Abschnitten 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation werden für die Nutzenbewertung von G/P Studien berücksichtigt, in welcher erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C untersucht wurden. Da sich bei diesen Patienten die Therapie je nach HCV-Genotyp, Zirrhosestatus, Vorbehandlungsstatus und Vorliegen einer Lebertransplantation unterscheidet, werden für verschiedene Teilpopulationen einzelne Fragestellungen betrachtet (siehe Tabelle 4-8).

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist G/P. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Studien berücksichtigt, in denen G/P in Bezug auf Dosierung und Behandlungsdauer gemäß Zulassung gegeben wurde. Angaben zur Dosierung und Behandlungsdauer sind Tabelle 4-10 zu entnehmen.

Sollten sich nicht alle Fragestellungen durch direkte Vergleiche beantworten lassen, wird in diesen Fällen nach geeigneten Studien zur Durchführung von adjustierten indirekten Vergleichen gesucht. Bei der Selektion nach Studien mit der zVT wird der Brückenkompator als Intervention behandelt (Tabelle 4-11).

Vergleichstherapie

Studien, in denen G/P mit der vom G-BA festgelegten zVT (siehe Tabelle 4-9) verglichen wurde, werden eingeschlossen. Für Lebertransplantationspatienten wurde vom G-BA keine gesonderte zVT genannt. Auch für diese Patienten gelten die für die verschiedenen Fragestellungen 1.1 bis 5.2 gelisteten zVT. Angaben zur Dosierung sind Tabelle 4-10 zu entnehmen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden zunächst solche Studien selektiert, die einen direkten Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT beinhalten. Falls solche Studien nicht vorhanden sind, werden bei der Selektion relevanter Studien keine Einschränkungen hinsichtlich des Kontrollarms vorgenommen, um Studien für einen möglichen adjustierten indirekten Vergleich zu identifizieren.

Endpunkte

In die Nutzenbewertung sind Studien einzuschließen, die zumindest einen in der Indikation patientenrelevanten Endpunkt untersuchen und berichten. Gemäß Methodik des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gelten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevant [5]. Diese umfassen unter anderem das SVR, UE, Mortalität und gesundheitsbezogene Lebensqualitäts-Endpunkte, die mit validierten Messinstrumenten erfasst wurden, sind aber nicht hierauf beschränkt.

Studientyp

RCT sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens einer Intervention. Für die frühe Nutzenbewertung neuer Wirkstoffe sind grundsätzlich die Zulassungsstudien anzuführen. Somit werden für die Nutzenbewertung RCT sowie im Sinne der besten verfügbaren Evidenz auch Studien eines geringeren Evidenzlevels berücksichtigt (nicht randomisierte kontrolliert Studien und nicht kontrollierte Studien), insbesondere dann, wenn keine RCT zur Verfügung stehen. Im vorliegenden Dossier werden, wo möglich, direkt vergleichende RCT zu G/P vs. der zVT herangezogen. Falls keine Evidenz aus direkt vergleichenden RCT vorhanden ist, werden, sofern möglich, adjustierte indirekte Vergleiche auf der Basis von RCT dargestellt. Ergänzend und unterstützend und zur Komplettierung der Evidenz zu G/P werden unter „Weitere Untersuchungen“ in Abschnitt 4.3.2.3 die Zulassungsstudien dargestellt, falls diese zulassungskonform bzgl. Population und Intervention waren.

Publikationstyp

In die Nutzenbewertung werden ausschließlich Studien mit Studienberichten bzw. entsprechenden Vollpublikationen eingeschlossen, da sie die Einschätzung der Beweissicherheit der Studienergebnisse ermöglichen. Darüber hinaus können auch Studien berücksichtigt werden, für die ein ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister vorliegt.

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.

Die bibliografische Literaturrecherche wird in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment, National Health Service [NHS] Economic Evaluation Database) durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequentielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wird. Für die Suche wird die Plattform OVID verwendet.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die einen direkten Vergleich mit der zVT erlauben, sind im Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt. Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche nach weiteren Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel werden im Abschnitt 4.3.2.3.1.2 präsentiert.

Die verwendeten Suchstrategien und das Datum der Suche sind in Anhang 4-A beschrieben. Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4-C aufgeführt.

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](http://www.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 Studienregistersuche wird in den Portalen [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO (<http://apps.who.int/trialsearch/>), im EU-CTR (www.clinicaltrialsregister.eu) und im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de) durchgeführt. Es wird nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach RCT, die einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der zVT erlauben, werden im Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt. Die Suchergebnisse nach weiteren Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel werden im Abschnitt 4.3.2.3.1.3 präsentiert.

Die verwendeten Suchbegriffe und das Datum der Suchen sind im Anhang 4-B beschrieben. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D aufgelistet.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die Selektion der Treffer aus der Literaturrecherche und der Studienregistersuche wird von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Die Studien werden anhand der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz geprüft. Diskrepanzen hinsichtlich der Bewertung werden durch Diskussion gelöst.

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.

Die für die Fragestellung relevanten Studien werden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Dafür erfolgt eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials entsprechend den Vorgaben der Dossievorlage. Die Basis hierfür bilden die relevanten Informationen aus klinischen Studienberichten, Studienprotokollen und statistischen Analyseplänen (falls vorhanden) oder aus Volltextpublikationen der jeweiligen Studien.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Die Bewertung des Verzerrungspotenzial erfolgt gemäß Vorgabe zunächst auf Studienebene (also endpunktübergreifend) und anschließend getrennt für jeden Endpunkt, gegebenenfalls für jede Operationalisierung.

Gemäß Dossievorlage werden für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene folgende Aspekte untersucht:

- 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
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Unter Berücksichtigung der einzelnen verzerrenden Aspekte auf Studienebene wird zusätzlich für alle randomisierten Studien das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Bei einarmigen Studien wird generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen. Daher wird auch auf Endpunktebene grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen. Abweichungen von diesem Vorgehen werden begründet.

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden – im Einklang mit der Dossievorlage – folgende Aspekte verwendet:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention to treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Unter Berücksichtigung der einzelnen verzerrenden Aspekte auf Endpunktebene, wird zusätzlich für alle Endpunkte das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft, wobei ein „hohes“ Verzerrungspotenzial auf Studienebene grundsätzlich für alle Endpunkte der betreffenden Studie ebenfalls zu einer Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene als „hoch“ führt. Einzelne Abweichungen von diesem Vorgehen werden entsprechend begründet.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (bzw. jede Operationalisierung) richtet sich außerdem nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F. Da Ergebnisse aus nicht kontrollierten Studien, bzw. aus RCT welche nicht als kontrollierte Studien dargestellt werden, als grundsätzlich hoch verzerrt anzusehen sind, wird in diesen Fällen auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials gemäß Anhang 4-F verzichtet.

Die Ergebnisse für relevante Studien oder Endpunkte mit „hohem“ Verzerrungspotenzial werden gleichwohl im Dossier dargestellt. Die Klassifizierung des Verzerrungspotenzials dient als Hilfe zur Beurteilung der Aussagekraft und Ergebnissicherheit der Studien.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die

Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)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.

Generell erfolgt die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien unter Berücksichtigung des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14). Für nicht randomisierte Interventionsstudien ist jedoch eher das TREND-Statement zur Beschreibung von Design und Methodik geeignet.

Da es sich bei einarmigen (Interventions-)Studien in der Regel weder um RCT, noch um epidemiologische oder nicht randomisierte kontrollierte Studien handelt, lassen sich keine der empfohlenen Statements (CONSORT, TREND oder STROBE) vollständig für die Darstellung solcher Studien anwenden. Bei der Darstellung einarmiger Studien wird sich jedoch darum bemüht, dem CONSORT- und dem TREND-Statement soweit wie möglich gerecht zu werden.

Entsprechend werden gemäß Dossievorlage für randomisierte Studien die Items 2b bis 14 (CONSORT) bzw. für nicht randomisierte Studien die Items 1 bis 13 (TREND) in Anhang 4-E ausgefüllt und Flow-Charts erstellt.

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.

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.

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

Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung der in den Studien eingeschlossenen Patientenpopulationen werden folgende demographische Merkmale dargestellt:

- Alter (stetig und kategorial)
- Geschlecht
- Ethnie
- Geografische Region (gemäß Einteilung und Gruppierung der Einzelstudien)

Als krankheitsbeschreibende Faktoren werden, sofern verfügbar, folgende Charakteristika dargestellt:

- Nichtstruktur (NS)5A-Resistenz-assoziierte Varianten
- Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft Gault (eGFR_{CG})
- HCV-RNA (stetig und kategorial)
- Baseline-Fibrosestatus (METAVIR)
- Vorbehandlung
- Art des vorherigen Nichtansprechens
- HCV-humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-Koinfektion

Für Populationen, in welchen Patienten verschiedener HCV-Genotypen bzw. mit unterschiedlichem Zirrhosestatus zusammen betrachtet werden, werden außerdem folgende Charakteristika beschrieben:

- HCV-Genotyp
- Zirrhosestatus

Außerdem wird die Anzahl und der Anteil der Studienabbrecher dargestellt. Die Trennpunkte der Variablen werden gemäß Präspezifizierung in den jeweiligen Studien gewählt.

Patientenrelevante Endpunkte

Folgende Endpunkte werden in der vorliegenden Fragestellung als patientenrelevant und entsprechend nutzenbewertungsrelevant gesehen:

- Mortalität (Gesamtmortalität)
- Morbidität/Symptomatik
 - SVR
 - FSS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - SF-36v2
 - EQ-5D
- Unerwünschte Ereignisse UE
 - Gesamtrate UE
 - SUE
 - Therapieabbruch aufgrund UE
 - UE von speziellem Interesse:
 - Hautausschlag
 - Pruritus
 - Anämien
 - Schlaflosigkeit
 - Müdigkeit (Fatigue)
 - Übelkeit
 - Asthenie
 - Kopfschmerzen
 - Reizbarkeit

Die kategorialen und dichotomen Endpunkte werden anhand von absoluten Zahlen und prozentualen Anteilen zusammengefasst. Für Endpunkte, für die ein Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der zVT durchgeführt wird, werden zusätzlich das Odds Ratio (OR), das Relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) dargestellt. Im Fall, dass in mindestens einem Behandlungsarm $\leq 1\%$ Ereignisse beobachtet wurden, wird das Peto OR (pOR) berechnet.

Stetige Endpunkte werden anhand ihrer Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) sowie – bei Vergleichen des zu bewertenden Arzneimittels mit der zVT – den resultierenden Mittelwertdifferenzen (MWD) dargestellt. Zudem basieren bestimmte Analysen stetiger Endpunkte auf der (absoluten oder relativen) Veränderung bezogen auf den Ausgangswert.

Für patientenberichtete Endpunkte (FSS, EQ-5D, SF-36) werden Responderanalysen unter Verwendung der in den Studien präspezifizierten Minimally Important Difference (MID) dargestellt. Sollte eine solche MID bei einer Studie nicht präspezifiziert worden sein, wird die präspezifizierte MID aus anderen Studien auch auf diese Studie angewandt, sofern der Fragebogen eingesetzt wurde.

Mortalität

Die krankheitsbedingte Mortalität und die Vermeidung derselben durch die Therapie stellen grundsätzlich einen für die Patienten relevanten Endpunkt dar. Mortalität ist ein vom G-BA und IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt [5, 6]. Klinische Studien im Indikationsgebiet sind aufgrund der z. T. langen Erkrankungsdauer und des meist langsamen Krankheitsprogress nicht darauf ausgelegt, die Mortalität zu untersuchen. Vielmehr zielen die heutigen Therapieansätze im Anwendungsgebiet der chronischen Hepatitis C auf das Vermeiden der Spätfolgen der Infektion und somit der Mortalität ab.

Morbidität/Symptomatik

Anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR)

Grundsätzlich stellt die chronische Hepatitis C durch die mit der Infektion assoziierten erhöhten Morbidität und Mortalität eine behandlungsbedürftige Erkrankung dar [7]. Eine spontane Heilung erfolgt in der Phase der chronischen Infektion nur selten [8]. Das Ziel einer HCV-Therapie ist die komplette Eliminierung des HCV und damit verbunden die Senkung der Morbidität und Mortalität der HCV-Infektion [7]. Definiert wird die Eliminierung des HCV durch das SVR. SVR als zentrales Therapieziel wird von den Leitlinien [7, 9, 10] anerkannt und auch von den Zulassungsbehörden akzeptiert [11, 12].

Es wurde mehrfach gezeigt, dass das Erreichen des SVR mit einer verminderten Mortalität und/oder Stillstand der Erkrankung bzw. einem verlangsamten Fortschreiten verbunden ist [13-24]. Durch die Eliminierung des HCV wird das Fortschreiten der Lebererkrankung sowie mögliche extrahepatische Manifestationen verhindert, das Risiko eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) vermindert, die Lebensqualität verbessert und das Infektionsrisiko aufgehoben [7]. Das Erreichen des SVR kann demnach mit der Heilung der Infektion gleichgesetzt werden. Auch das Robert Koch-Institut (RKI) bezeichnet das Erreichen eines SVR als Heilung. [25].

Auch der G-BA hat bei vorherigen Nutzenbewertungen die Patientenrelevanz von SVR anerkannt [26-32].

SVR wurde lange als fehlende Nachweisbarkeit der HCV-Ribonukleinsäure (RNA) im Blut mit einem sensitiven Assay mindestens 24 Wochen nach dem Ende der Therapie (SVR₂₄) definiert. Inzwischen gibt es wachsende Evidenz, dass bereits die Erhebung des SVR 12 Wochen nach Behandlungsende (SVR₁₂) ausreichend ist, um eine Heilung der HCV-Infektion in nahezu sämtlichen Fällen nachzuweisen. Langzeitstudien zeigen, dass bei 94%-100% der Patienten, die ein SVR erreichen, das Virus dauerhaft eliminiert wurde [33-38]. In Leitlinien wird SVR₁₂ bereits weitgehend mit SVR₂₄ gleichgesetzt [9, 11, 12]. Die

retrospektive Analyse von Chen und Kollegen [39] mit insgesamt 13.599 erwachsenen HCV-Patienten, gepoolt aus 15 Studien mit unterschiedlichen Interferon (IFN)-basierten Regimen (unter anderem auch mit Boceprevir [BOC] oder Telaprevir [TVR]), diente der Food and Drug Administration (FDA) als Grundlage für die Entscheidung, SVR₁₂ als primären Endpunkt zu empfehlen [12]. In vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren wurde die SVR₁₂ auch vom G-BA anerkannt [30, 31, 40].

In den für die Nutzenbewertung relevanten Studien dieses Dossiers wurde der primäre Endpunkt - das SVR - operationalisiert als der Anteil an Patienten, deren HCV-RNA 12 Wochen nach Behandlungsende unterhalb der Nachweisgrenze (25 Internationale Einheiten [IU]/mL) liegt (SVR₁₂). Aufgrund der hohen Übereinstimmung (Konkordanz) zwischen SVR₁₂ und SVR₂₄, haben die amerikanische und europäische Zulassungsbehörde SVR₁₂ als primären Endpunkt anerkannt [41]. Die Konkordanz von SVR₁₂ und SVR₂₄ wurde bereits in mehreren Verfahren der frühen Nutzenbewertung im Bereich HCV bewiesen [42, 43] und ist als produktneutrales Phänomen auch auf G/P übertragbar. Der Vollständigkeit halber werden in diesem Dossier sowohl SVR₁₂ als auch SVR₂₄ dargestellt. Sofern beide Zeitpunkte verfügbar waren, sind die Ergebnisse zur Konkordanz zwischen SVR₁₂ und SVR₂₄ in den in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.2 dargestellt.

Fatigue Severity Scale (FSS)

Eines der häufigsten Symptome in Patienten mit chronischen Lebererkrankungen ist Müdigkeit (Fatigue), welches mit einer Reihe an Beschwerden wie Lethargie, Unwohlsein, Abgeschlagenheit und Erschöpfung einhergeht [44]. Diese Beschwerden können sich negativ auf die Lebensqualität der Patienten auswirken. Fatigue ist nicht nur eine sehr häufige Begleiterscheinung einer chronischen Lebererkrankung, sondern auch eine häufige Therapie-assoziierte Nebenwirkung einiger antiviraler Medikamente [45, 46]. Es wurde gezeigt, dass das Erreichen eines SVR mit einer erheblichen Verbesserung der Fatigue einhergeht [47]. Eine Reduktion der Fatigue kann demnach als Hinweis auf eine effektive Behandlung gesehen werden. Die FSS ist ein in der Indikation Hepatitis C validierter patientenberichteter Fragebogen [48], der dem Arzt ein möglichst umfangreiches Bild der Beschwerden der Patienten gibt. Neun Aussagen werden durch den Patienten auf einer Skala von 1 (die Aussage trifft nicht zu) bis 7 (die Aussage trifft in vollem Umfang zu) bewertet. Der Gesamtscore stellt den Mittelwert aus den neun Antworten dar und bestimmt den Schweregrad der Fatigue [49]. Ein höherer Gesamtscore entspricht dabei einem höheren Fatigue-Schweregrad. Die MID liegt bei $\geq 0,7$ Punkten [48].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Chronische Erkrankungen der Leber haben einen signifikanten Einfluss auf das Befinden der Patienten [50]. Sowohl krankheitsbedingte als auch therapiebedingte Nebenwirkungen haben einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten [51]. Ebenso kommen mentale Gesundheitsprobleme (z. B. Depressionen, Fatigue und kognitive Störungen) hinzu [52]. Auch wird die Lebensqualität der HCV-infizierten Patienten durch soziale Aspekte beeinträchtigt. So fühlen sich HCV-infizierte Patienten stigmatisiert, da die HCV-Infektion

oftmals mit HIV, sexueller Freizügigkeit sowie Drogenmissbrauch gleichgesetzt bzw. in Verbindung gebracht wird und das Umfeld Angst vor einer Ansteckung hat [53]. Zudem korreliert die Stigmatisierung mit Problemen am Arbeitsplatz, was zusätzlich die Lebensqualität der betroffenen Personen beeinträchtigen kann [53]. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein vom G-BA und IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt [5, 6]. Im vorliegenden Dossier wurde die Lebensqualität anhand des SF-36 und des EQ-5D erfasst.

Short Form-36 Version 2 Health Survey (SF-36v2)

Der SF-36v2 ist eines der häufigsten international verwendeten generischen Messinstrumente zur Lebensqualität [54]. Der SF-36v2 setzt sich aus 36 Fragen zusammen, die den folgenden acht Domänen zugeordnet werden können: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeiner Gesundheitszustand, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. Die acht Domänen können zu zwei unterschiedlichen Summenscores zusammengefasst werden: körperlicher Summenscore (PCS) und mentaler Summenscore (MCS) [55]. Generell zeigen höhere Werte eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität an.

Euro-Qol-5 Dimensions (EQ-5D)

Der EQ-5D ist ebenfalls ein generisches Messinstrument, das für die Bewertung der Lebensqualität verwendet wird. Die Bewertung erfolgt zum einen anhand verschiedener Dimensionen der Lebensqualität (EQ-5D-5 Level [EQ-5D-5L] oder -3 Level [EQ-5D-3L] Health Index Score) und zum anderen anhand einer VAS (EQ-5D VAS).

Der EQ-5D-5L Health Index Score wurde 2005 von der EuroQol-Gruppe entwickelt und umfasst fünf Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/Beschwerden und Angst/Depressionen). Im Gegensatz zur vorherigen Version (EQ-5D-3L Health Index Score) können die fünf Dimensionen von den Patienten mit fünf, anstatt drei Schweregraden bewertet werden: keine Probleme, leichte Probleme, moderate Probleme, schwere Probleme, extreme Probleme [56].

Über den visuellen EQ-5D VAS Wert bewertet der Patient seinen Gesundheitszustand mittels einer Skalierung von 0-100. Null entspricht hierbei dem schlimmst denkbaren Gesundheitszustand, bis 100 dem bestmöglichen Zustand [56].

Der EQ-5D wurde in verschiedenen Patientengruppen validiert, inklusive Patienten mit chronischer Lebererkrankung [56] und findet auch Anwendung bei der Bestimmung der Lebensqualität bei Patienten mit chronischer Hepatitis C [57, 58].

Unerwünschte Ereignisse

Im Rahmen interventioneller klinischer Studien ist eine Erfassung des Sicherheitsprofils eines Arzneimittels obligat. Das Sicherheitsprofil wird nach verbindlichen internationalen Standards (Good Clinical Practice, International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use [ICH] E6) erstellt und berichtet [59]. In diesem Zusammenhang werden alle vom Patienten spontan berichteten UE in freier Textform

(„verbatim“) erfasst, in einem einheitlichen und international verbindlichen Vokabular (Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA]) codiert und damit wissenschaftlich auswertbar gemacht. Der Endpunkt „UE“ umfasst jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Patienten oder bei einem Teilnehmer an einer klinischen Prüfung nach Verabreichung eines Arzneimittels auftritt und das nicht unbedingt in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht; dies schließt auch anomale Laborbefunde ein. Die Erhebung dieses Endpunktes ist konzeptionell auf das Registrieren der Gesamtheit des Sicherheitsprofils ausgelegt. Somit beschreibt der Endpunkt „UE“ wesentlich die Lebensrealität des Patienten und ist aus diesem Grund als patientenrelevant anzusehen. Vom G-BA und vom IQWiG sind UE ein anerkannter patientenrelevanter Endpunkt [5, 6].

Im vorliegenden Dossier werden die Gesamtrate UE, SUE, Grad 3-4 UE, Therapieabbrüche aufgrund von UE und UE von speziellem Interesse als relevant erachtet und dargestellt. Als UE von speziellem Interesse wurden die UE erachtet, die unter Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder der zVT gemäß Fachinformation sehr häufig auftraten und/oder solche UE die in der Therapie der chronischen Hepatitis C häufig berichtet werden (Hautausschlag, Pruritus, Anämien, Schlaflosigkeit, Müdigkeit (Fatigue), Übelkeit, Asthenie, Kopfschmerzen, Reizbarkeit).

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

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

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 I^2 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.

Es wird keine Meta-Analyse durchgeführt, weswegen auf die Beschreibung der Methodik verzichtet wird.

Sollten jedoch in einer Fragestellung Ergebnisse aus mehr als einer nicht vergleichenden Studie vorliegen, werden die Ergebnisse aus den zulassungskonformen G/P-Studienarmen zusätzlich gepoolt dargestellt.

Für alle Anteile wurden die gepoolten Ergebnisse berechnet, in dem die Ergebnisse der einzelnen Studien aufsummiert wurden. Der prozentuale Anteil wurde berechnet in dem die Summe von n (Anzahl Ereignisse in der jeweiligen Studie) durch die Summe von N (Fallzahl in der jeweiligen Studie) geteilt und dieser Quotient mit 100 multipliziert wurde: $((\sum_i^k n_i) / \sum_i^k N_i) * 100$, wobei k der Anzahl der zu poolenden Studien entspricht. Für gepoolte Mittelwerte oder Mittelwertdifferenzen wurde der Mittelwert pro Studie mit dem dazugehörigen N multipliziert und die Summe dieser Produkte durch die Summe der N geteilt: $(\sum_i^k (N_i * MW_i)) / \sum_i^k N_i$, wobei k der Anzahl der zu poolenden Studien entspricht. Dadurch werden die einzelnen Werte durch die Anzahl der Patienten in der Studie gewichtet. Die Standardabweichung (SD) wurde mit folgender Formel berechnet: $(\sum_i^k ((N_i - 1) * SD_i)) / ((\sum_i^k N_i) - k)$, wobei k der Anzahl der zu poolenden Studien entspricht.

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

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.

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 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 in den Studienberichten verfügbar sind, werden diese auch im Dossier dargestellt.

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse werden Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt SVR durchgeführt. Dazu werden folgende verschiedene Imputationsmethoden für fehlende Werte angewandt:

- a) Non-Responder-Imputation (Primäre Analyse)
- b) Last Observation Carried Forward (LOCF)-Methode
- c) Vorzeitiger Abbruch ohne virologisches Versagen=Ansprechen
- d) Vorzeitiger Abbruch ohne virologisches Versagen=Ausgeschlossen

Der Methode in den Sensitivitätsanalysen a), c) und d) geht jeweils eine Backward-Imputation und eine Imputation durch einen Wert aus einem lokalem Labor voraus, sofern verfügbar.

Da die Sensitivitätsanalyse d) nicht standardmäßig berichtet wurde, wird sie zum Teil nachträglich berechnet. Dazu wird davon ausgegangen, dass alle Patienten, die die Behandlung vorzeitig wegen virologischen Versagens abbrechen, virologische Versager sind. Alle übrigen Patienten, die SVR₁₂ nicht erreicht haben, werden als nicht virologische Versager gewertet und daher bei der Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen.

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 Effektmodi-

fikation 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 unterschiedlichen Nutzenprofilen. Entsprechend der Vorgaben des G-BA und der Methodik des IQWiG [5] sollen potenzielle Effektmodifikatoren auf der Basis von Interaktionstests untersucht werden. Ein Interaktionstest untersucht, ob sich der wahre Therapieeffekt zwischen bestimmten Subgruppen unterscheidet. Ein solcher Interaktionstest ist jedoch nur dann sinnvoll, wenn zumindest eine kontrollierte Studie vorliegt.

Eine Effektmodifikation liegt vor, wenn das Ergebnis eines Interaktionstests einen p-Wert von $\leq 0,05$ aufzeigt [5].

Die Interaktionstests werden jeweils für jeden Faktor separat durchgeführt werden. Da die Interaktionstests nicht adjustiert sind, haben sie im Beisein anderer Effektmodifikationen nur eingeschränkte Aussagekraft. Wenn für einen Endpunkt mehr als eine Effektmodifikation gefunden wird, dann ist eine sinnvolle Interpretation, die alle Effektmodifikationen zusammenfasst, also nicht möglich.

Es werden nur die Ergebnisse zu Subgruppen und Endpunkten präsentiert, bei denen der p-Wert $\leq 0,05$ ist.

Im Falle von nicht vergleichenden Studien wird kein Interaktionstest durchgeführt. Eine Differenzierung zwischen potenziellen Effektmodifikationen und Effekten durch prognostische Faktoren oder aufgrund unterschiedlicher Basisrisiken ist in diesen Fällen nicht möglich. Vielmehr dient die Darstellung der Ergebnisse pro Subgruppe der Kontrolle, ob sich die Ergebnisse zwischen unterschiedlichen Patientengruppen unterscheiden oder ob sie konsistent über verschiedene Einflussfaktoren hinweg sind. Dieses Vorgehen hat auch in bisherigen Nutzendossiers nicht zu einer formalen Unvollständigkeit geführt [60-62].

Grundsätzlich ist die Aussagekraft und Belastbarkeit von Subgruppenergebnissen bei nicht vergleichenden Studien als eingeschränkt zu betrachten. Aus diesem Grund werden Subgruppenergebnisse nur für die Endpunkte dargestellt, für welche die Studie vorrangig entworfen wurde und die somit der Studienfragestellung entsprechen (Wirksamkeit und Sicherheit).

Für den Fall, dass nicht in mindestens zwei Subgruppenkategorien mindestens zehn Patienten enthalten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wird auf die Durchführung und Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet. Dies ist angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG kürzlich in seinen aktualisierten Allgemeinen Methoden 5.0 vorgeschlagen hat [5].

Die in Tabelle 4-12 dargestellten Faktoren werden für die Subgruppenanalysen herangezogen.

Tabelle 4-12: Relevante Subgruppenmerkmale für die Ergebnisdarstellung zu G/P

| Merkmal | Darstellung | Präspezifiziert ja/nein | Subgruppen-Kategorien |
|--|---------------------|--|--|
| Geschlecht | Dichotom | ja | <ul style="list-style-type: none"> • Männlich • Weiblich |
| Alter | Dichotom | ja | <ul style="list-style-type: none"> • <65 Jahre • ≥65 Jahre sofern ebenfalls präspezifiziert: <ul style="list-style-type: none"> • <55 Jahre • ≥55 Jahre |
| Vorbehandlung | Dichotom | ja | <ul style="list-style-type: none"> • Naiv • Vorbehandelt |
| HCV-RNA zu Baseline | Dichotom | ja | <ul style="list-style-type: none"> • <6.000.000 IU/mL • ≥6.000.000 IU/mL |
| Fibrosestatus anhand des METAVIR-Score | Kategorial | ja | <ul style="list-style-type: none"> • F0-F1 • F2 • F3 • F4 |
| Geografische Region | Kategorial | ja | <ul style="list-style-type: none"> • Nordamerika • Europa • Rest der Welt |
| NS5A-Resistenzen zu Baseline | Dichotom | ja | <ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein |
| eGFR _{CG} | Kategorial | ja | <ul style="list-style-type: none"> • <60 mL/min • ≥60 bis <90 mL/min • ≥90 mL/min |
| HCV-Genotyp | Dichotom/Kategorial | nicht als Subgruppenvariable, sondern als getrennte Population | <ul style="list-style-type: none"> • 5 • 6 für Population der Patienten mit Lebertransplantation: <ul style="list-style-type: none"> • 1 • 2 • 3 • 4 • 5 • 6 |
| Zirrhose | Dichotom | ja | <ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein |

Abkürzungen: eGFR_{CG}: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft Gault; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: internationale Einheit; NS: Nichtstruktur; RNA: Ribonukleinsäure

Für den Fall, dass nicht in mindestens zwei Subgruppenkategorien mindestens zehn Patienten enthalten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wird auf die Durchführung und Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet.

Die Wahl der Trennpunkte basiert dabei auf der Präspezifizierung der Trennpunkte in den Studien.

Der G-BA schlug in dem Beratungsgespräch außerdem die Darstellung weiterer Subgruppenvariablen vor. In Tabelle 4-13 sind diese Subgruppenvariablen inklusive des Grundes für die Nichtberücksichtigung beschrieben.

Tabelle 4-13: Im Dossier nicht im Detail dargestellte Subgruppenmerkmale für G/P

| Merkmal | Darstellung | Subgruppen-Kategorien | Begründung für Nicht-Darstellung |
|---|-------------|---|--|
| Ansprechen auf Vortherapie | Dichotom | Non-Responder; Relapser | Die Fachinformation differenziert nicht zwischen Non-Respondern und Relapsen. Die Art des nicht-Ansprechens auf die Vortherapie ist daher nicht relevant für die Therapieentscheidung. |
| Vorhergehende DAA Behandlungsklasse | Dichotom | NS5A-Inhibitor-vorbehandelt (mit weiterer Klassifizierung von NS5A-Inhibitor und PI vorbehandelt oder nur NS5A-Inhibitor-vorbehandelt); PI vorbehandelt | Durch andere Kategorisierung (Vorbehandlungsstatus) abgedeckt |
| Koinfektion | Dichotom | HCV mono-Infektion; HCV/HIV-1 Ko-Infektion | Für HCV/HIV-Koinfizierte Patienten gelten die gleichen Empfehlungen bezüglich Behandlungsdauer und Dosierung. Entsprechend ist der Koinfektionsstatus nicht relevant für die Therapieentscheidung. |
| Abkürzungen: DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; NS: Nichtstruktur; PI: Proteaseinhibitor | | | |

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.*
- *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.*

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. Lüthmann, D. Boukhemair, 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.

- *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.*

Da aus Ermangelung adäquater Studien keine indirekten Vergleiche durchgeführt werden können, wird auf die Beschreibung der Methodik verzichtet.

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 4-14: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie ^a | Zulassungsstudie (ja/nein) ^b | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen/abgebrochen / laufend) | Studien-dauer ^c | Therapiearme |
|-------------------------|---|-------------------|--|----------------------------|--|
| M13-594 (ENDURANCE-III) | ja | ja | abgeschlossen | 8 Wochen bzw. 12 Wochen | <p>Therapienaive Patienten mit GT3-Infektion ohne Zirrhose</p> <p>Arm A: G/P (300 mg/120 mg) (12 Wochen)</p> <p>Arm B: SOF (400 mg)+DCV (60 mg) (12 Wochen)</p> <p>Arm C: G/P (300 mg/120 mg) (8 Wochen)</p> |
| M15-594 (CERTAIN-I) | nein | ja | abgeschlossen | 8 Wochen bzw. 12 Wochen | <p>Therapie-naive oder vorbehandelte (mit DAA) HCV-infizierte Patienten (GT1-6) ohne oder mit kompensierter Zirrhose</p> <p><u>Substudie 1:</u></p> <p>Arm A: G/P (300 mg/120 mg)(Patienten mit GT1-Infektion, ohne Zirrhose, 8 Wochen)</p> <p>Arm B: OBV/PTV/r (25mg/150 mg/100 mg) (Patienten mit GT1-Infektion ohne Zirrhose, 12 Wochen)</p> <p><u>Substudie 2:</u></p> <p>Arm C: G/P (300 mg/120 mg) (Patienten mit GT1-GT6-Infektion mit oder ohne Zirrhose, 12 Wochen)</p> <p>Arm D: G/P (300 mg/120 mg) (Patienten mit GT1-oder GT2-Infektion ohne Zirrhose und mit Nierenfunktionsstörung, 8 Wochen)</p> |

| Studie ^a | Zulassungsstudie (ja/nein) ^b | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen/abgebrochen / laufend) | Studien-dauer ^c | Therapiearme |
|---|---|-------------------|--|----------------------------|---|
| M15-828 (CERTAIN-II) | nein | ja | abgeschlossen | 8 Wochen bzw. 12 Wochen | GT2-Patienten nicht mit DAA vorbehandelt, ohne Zirrhose Arm A: G/P (300 mg/120 mg) (8 Wochen) Arm B: SOF (400 mg)+RBV (600 mg-1.000 mg) (12 Wochen) |
| <p>Abkürzungen: DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; DCV: Daclatasvir; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; OBV/PTV/r: Ombitasvir /Paritaprevir/Ritonavir, RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir</p> <p>a: Die Liste enthält nur Studien, in denen G/P nach deutscher Fachinformation eingesetzt wurde. Damit entfällt eine Darstellung der Studie ENDURANCE-II (M15-464) einer randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie von Genotyp-2-Patienten ohne Zirrhose, da die Behandlungsdauer nicht fachinformationskonform war.</p> <p>b: Der Status zur Zulassungsstudien bezieht auf den europäischen Zulassungsprozess.</p> <p>c: Es ist die Behandlungsdauer angegeben.</p> | | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 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.

Tabelle 4-14 enthält RCT des pharmazeutischen Unternehmers mit dem zu bewertenden Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Angaben bilden den Informationsstand zum 21.06.2017 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-14 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|--|---|
| M13-594 (ENDURANCE-III) | Die Studie enthält keinen Vergleich gegen die zVT. |
| M15-594 (CERTAIN-I) | Die Studie enthält keinen Vergleich gegen die zVT. |
| Abkürzungen: zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie | |

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.

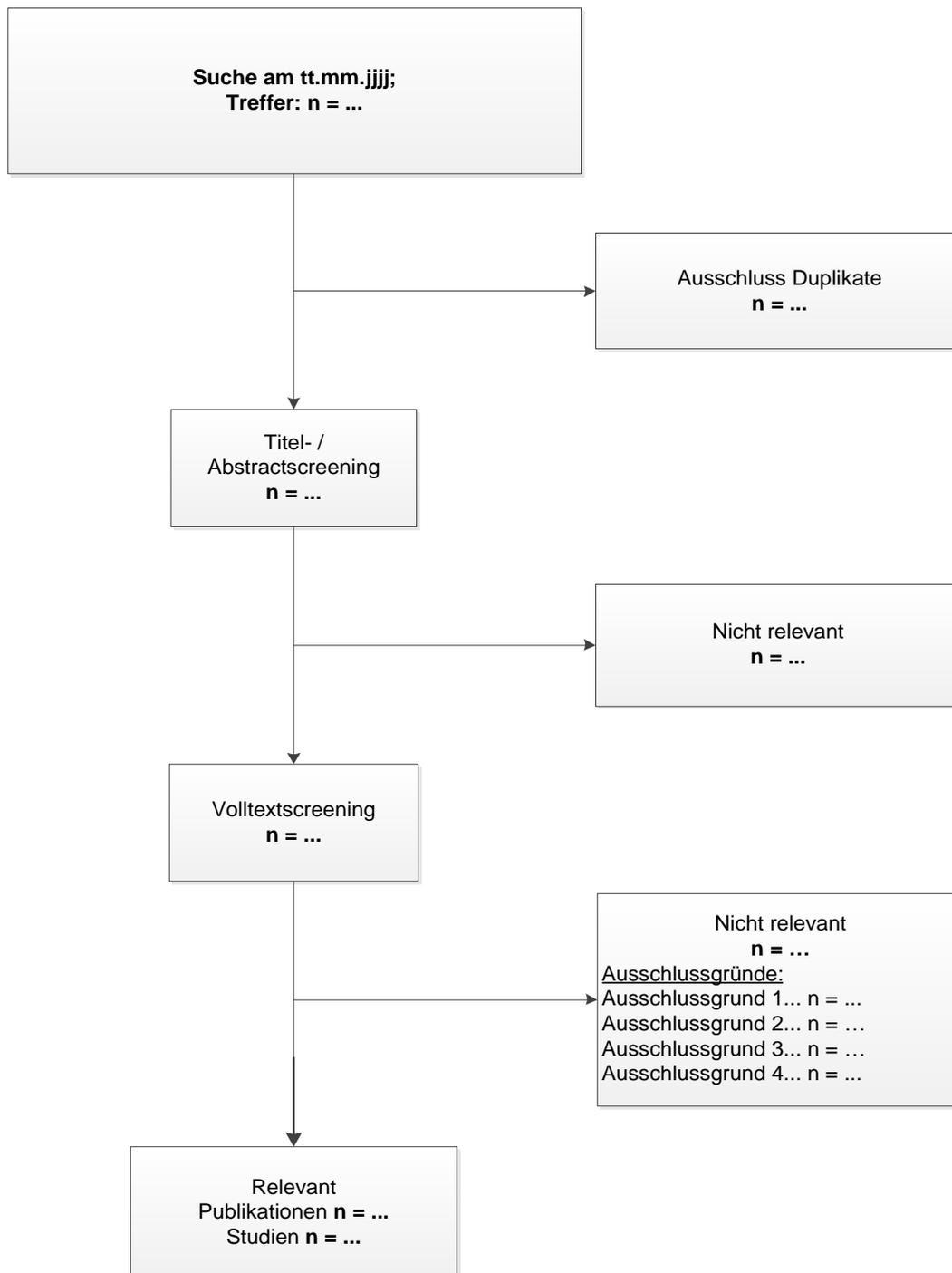


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der systematischen bibliografischen Literaturrecherche vom 22.06.2017 nach dem zu bewertenden Arzneimittel G/P wurde nach Ausschluss der Duplikate 84 Treffer identifiziert, die auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-10) überprüft wurden. Abbildung 2 zeigt das Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche.

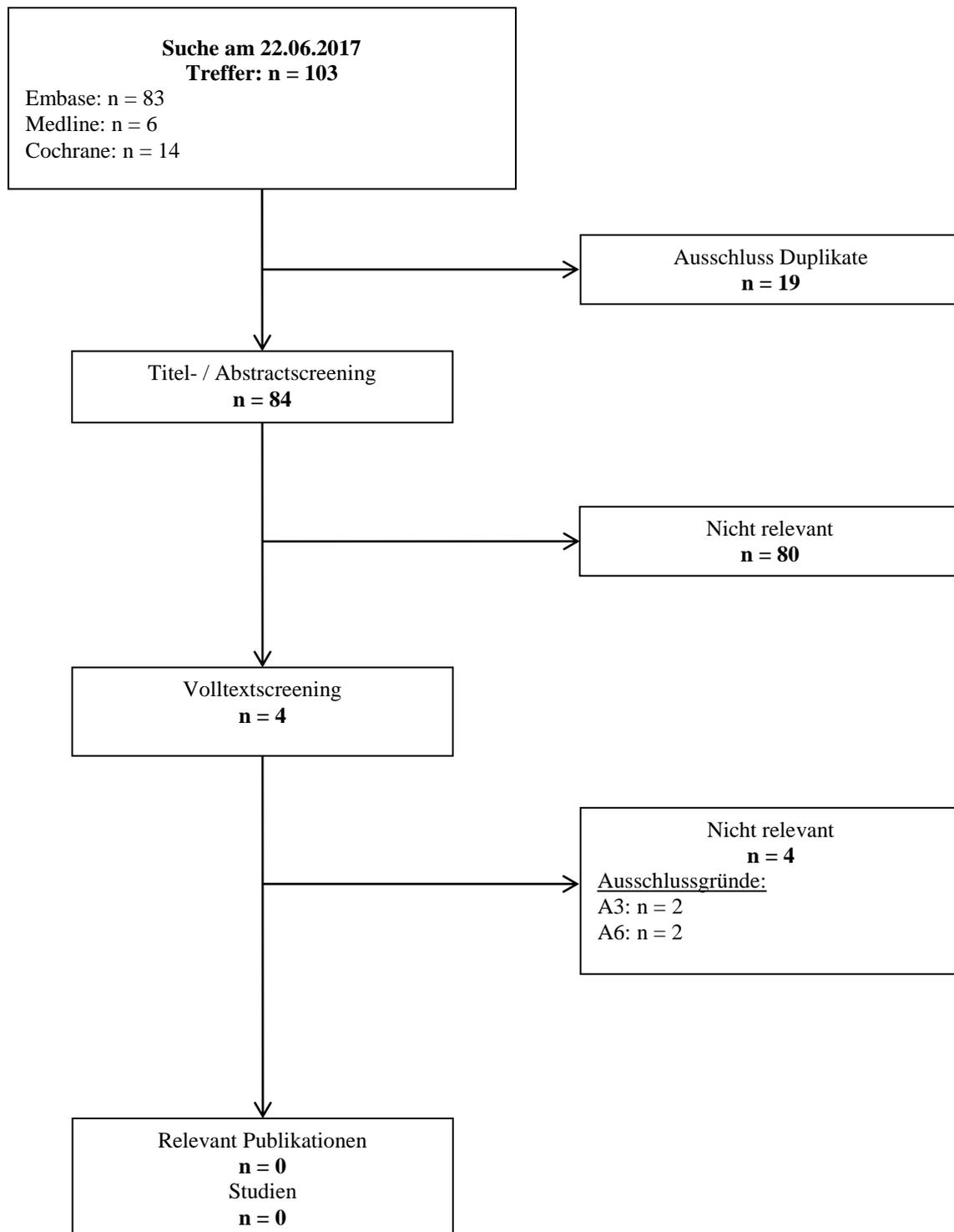


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurde keine Publikation identifiziert, die Ergebnisse für einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels gegen die zVT enthält.

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 4-14) 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.

Tabelle 4-16: 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) |
|-------------------------|--|---|---|--|
| M15-828 (CERTAIN-II) | clinicaltrials.gov [63] WHO-ICTRP [64] | ja | nein | abgeschlossen |

Abkürzungen: ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization
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 4-16 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche nach relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde am 21.06.2017 durchgeführt. Es wurden nur Studien eingeschlossen, die einen Vergleich gegen die zVT enthalten. Die in Tabelle 4-16 enthaltene Studie M15-828 (CERTAIN-II) enthält ausschließlich Patienten mit Genotyp-2-Infektion ohne Zirrhose gegenüber der zVT SOF+RBV (Fragestellung 2.1). Es wurden keine Studien identifiziert, die einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels gegen die zVT für weitere Genotypen bzw. Fragestellungen erlauben.

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 Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-17: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen ^a | | |
|--|---|---|---------------------------|----------------------------------|---|-------------------------------|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie ^b (ja/nein) | Studie Dritter (ja/ nein) | Studienbericht (ja/nein [Zitat]) | Register-eintrag ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation (ja/nein [Zitat]) |
| RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | | | | | | |
| HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) | | | | | | |
| M15-828 (CERTAIN-II) | nein | ja | nein | ja [65] | ja clinicaltrials.gov [63] WHO-ICTRP [64] | nein |
| <p>Abkürzungen: GT: Genotyp; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; HCV: Hepatitis-C-Virus; RCT: randomisiert kontrollierte Studie; WHO: World Health Organization</p> <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> | | | | | | |

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 4-18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|--|--|---|--|--|--------------------------------------|---|
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | | | | | |
| M15-828 (CERTAIN-II) | Randomisierte, offene multizentrische Phase-III-Studie | Therapienaive und vorbehandelte Erwachsene (mindestens 18 Jahre) mit chronischer HCV- Infektion vom Genotyp 2 ohne Zirrhose | Arm A: G/P (300 mg/120 mg) QD für 8 Wochen Arm B: SOF (400 mg) QD+RBV (600 mg- 1.000 mg) BID für 12 Wochen | Screening: 35 Tage Behandlung: 8-12 Wochen Follow-up: 24 Wochen | Japan 04/2016 - 11/2016 | <u>Primärer Endpunkt:</u> SVR ₁₂ (<LLOQ) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • FSS • EQ-5D-3L • Unerwünschte Ereignisse |
| Abkürzungen: BID: bis in die (zweimal täglich); EQ-5D-3L: EuroQol 5 Dimensions 3 Level; FSS: Fatigue Severity Scale; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; LLOQ: Untere Quantifizierbarkeitsgrenze; QD: quaque die (einmal täglich); RBV: Ribavirin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen | | | | | | |

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

| Studie | Arm A | Arm B | ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc. |
|---|---|---|---|
| HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) | | | |
| M15-828 (CERTAIN-II) | G/P (300 mg/120 mg) QD für 8 Wochen | SOF (400 mg) QD +RBV (600 mg-1.000 mg) BID für 12 Wochen | Patienten waren therapienaiv oder mit IFN±RBV vorbehandelt |
| Abkürzungen: BID: bis in die (zweimal täglich); G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IFN: Interferon, QD: quaque die (einmal täglich); RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir | | | |

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographische Charakteristika [Alter und Geschlecht]) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie M15-828 [CERTAIN-II])

| Arm | N | Alter (Jahre) MW (SD) | Alter | Geschlecht m/w (%) |
|--|----|--------------------------|------------------------|-----------------------|
| | | | <65/≥65 Jahre n (%) | |
| HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) | | | | |
| G/P | 90 | 57,5 (13,07) | 61 (67,8)/29 (32,2) | 46,7/ 53,3 |
| SOF+RBV | 46 | 58,9 (13,64) | 29 (63,0)/17 (37,0) | 45,7/54,3 |
| Abkürzungen: G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; SOF: Sofosbuvir; w: weiblich | | | | |

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographische Charakteristika [Ethnie und geografische Region]) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie M15-828 [CERTAIN-II])

| Arm | N | Ethnie | Geographische Region |
|--|----|------------------------------------|----------------------------|
| | | kaukasisch/schwarz/andere n (%) | Europa/USA/Andere n (%) |
| HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) | | | |
| G/P | 90 | 0/0/90 (100) | 0/0/90 (100) |
| SOF+RBV | 46 | 0/0/46 (100) | 0/0/46 (100) |
| Abkürzungen: G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; m: männlich; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; SOF: Sofosbuvir; w: weiblich | | | |

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographische Charakteristika [NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten und Baseline eGFR_{CG}]) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie M15-828 [CERTAIN-II])

| Arm | N | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten: | eGFR _{CG} |
|--|----|---------------------------------------|------------------------------|
| | | Ja/Nein/Fehlend n (%) | <60/≥60 bis ≤90/≥90 n (%) |
| HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) | | | |
| G/P | 90 | 9 (10,0)/81 (90,0)/0 | 9 (10,0)/61 (67,8)/20 (22,2) |
| SOF+RBV | 46 | 0/0/46 (100) | 2 (4,3)/35 (76,1)/9 (16,9) |

Abkürzungen: eGFR_{CG}: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft Gault; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; NS: Nicht-Struktur; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitscharakteristika [HCV-RNA zu Baseline, Baseline-Fibrosestatus und Vorbehandlung]) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie M15-828 [CERTAIN-II])

| Arm | N | HCV-RNA zu Baseline (IU/mL) | | Baseline-Fibrosestatus (METAVIR) F0-F1/F2/≥F3 n (%) | Vorbehandlung therapienaiv/ vorbehandelt n (%) |
|--|----|--|------------------|--|---|
| | | <6.000.000 IU/mL/ ≥6.000.000 IU/mL n (%) | IU/mL MW (SD) | | |
| HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) | | | | | |
| G/P | 90 | 82 (91,1)/ 8 (8,9) | 6,0 (0,81) | 29 (74,4)/ 6 (15,4)/ 4 (10,3) | 75 (83,3)/ 15 (16,7) |
| SOF+RBV | 46 | 40 (87,0)/ 6 (13,0) | 6,1 (0,79) | 16 (76,2)/ 4 (19,0)/ 1 (4,8) | 38 (82,6)/ 8 (17,4) |

Abkürzungen: G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; SOF: Sofosbuvir

Tabelle 4-24: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitscharakteristika [Art des vorherigen Nichtansprechens, HCV-HIV-Koinfektion, Studienabbrecher]) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie M15-828 [CERTAIN-II])

| Arm | N | Art des vorherigen Nichtansprechens | | | | | Studienabbrecher n (%) |
|---|----|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------|----------------------------------|---------------------------|
| | | Relapse n (%) | Non-Response n (%) | Breakthrough n (%) | Andere/ Unbekannt n (%) | HCV-HIV- Koinfektion n (%) | |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | | | | | | |
| G/P | 90 | 9 (10,0) | 1 (1,1) | 0 | 5 (5,6) | 0 | 4 (4,4) ^a |
| SOF+RBV | 46 | 7 (15,2) | 0 | 0 | 1 (2,2) | 0 | 1 (2,2) ^b |
| Abkürzungen: G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir | | | | | | | |
| a: Einverständnis zurückgezogen (n=1), andere Gründe (n=1), Lost-to-follow-up (n=2) | | | | | | | |
| b: Einverständnis zurückgezogen (n=1) | | | | | | | |

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.

Beschreibung der Studie

Bei der Studie M15-828 (CERTAIN-II) handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte und multizentrische Phase-III-Studie, in der japanische HCV-Genotyp-2-Patienten ohne Zirrhose untersucht wurden. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 in die Arme A und B randomisiert. In Arm A wurden die Patienten mit G/P (300 mg/120 mg) einmal täglich (quaque die, QD) über 8 Wochen behandelt. Die Behandlungsdauer mit SOF (400 mg) QD+RBV (600 mg-1.000 mg gewichtsbasiert) zweimal täglich (bis in die, BID) in Arm B betrug 12 Wochen.

G/P und SOF wurden in der Studie M15-828 (CERTAIN-II) entsprechend der Standarddosierung (gemäß deutscher Fachinformation) verabreicht [2, 66]. Die Dosierung von RBV entsprach dem gemäß japanischer Fachinformation empfohlenem Dosisschema [65]: 600 mg Tagesdosis bei einem Körpergewicht ≤60 kg, 800 mg Tagesdosis bei einem Körpergewicht >60 kg und ≤80 kg, 1.000 mg Tagesdosis bei allen Patienten mit einem Körpergewicht >80 kg. Basierend auf diesen Dosierungen wurde die Studie M15-828 (CERTAIN-II) von den zuständigen Behörden genehmigt [65]. Im Vergleich zur laut deutscher Fachinformation empfohlenen Dosierung von RBV (1.000 mg bei Patienten mit Körpergewicht <75 kg und 1.200 mg bei Patienten mit Körpergewicht ≥75 kg) ergeben sich somit geringe Unterschiede in der Dosierung von RBV [45]. Auswertungen aus dem deutschen Hepatitis-C-Register (DHC-R) zeigen jedoch, dass RBV zum Teil auch in Deutschland im ärztlichen Ermessen häufig niedriger dosiert eingesetzt wird [67]. So erhalten

beispielsweise 13,5% der mit Ombitasvir (OBV)/Paritaprevir (PTV)/Ritonavir (r)±Dasabuvir (DSV) behandelten Patienten eine geringere RBV-Initialdosis von 800 mg. Des Weiteren ist die Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit SOF in Kombination mit der in Japan empfohlenen RBV-Dosierung in japanischen Patienten vergleichbar mit der höheren RBV-Dosierung in Studien mit überwiegend kaukasischen Patienten [66, 68]. So wurden in einer japanischen Studie unter einer Therapie mit SOF+RBV nach 12 Wochen Behandlungszeit eine SVR₁₂ von 97,8% für therapienaive und von 95,2% für vorbehandelte Patienten mit HCV-Genotyp-2 erzielt [68]. In der Studie FISSION, mit überwiegend kaukasischen Patienten, wurde für therapienaive Patienten mit Genotyp-2 ein SVR₁₂ von 95% erzielt [66]. Die niedrigere Dosierung von RBV führt also vermutlich nicht zu einem Nachteil in der Wirksamkeit einer Therapie mit SOF+RBV.

Aus diesen Gründen stellen die geringen Unterschiede in der Dosierung von RBV keinen Grund zum Ausschluss der Studie M15-828 (CERTAIN-II) dar. Entsprechend wird die Studie M15-828 (CERTAIN-II) als relevant für die frühe Nutzenbewertung von G/P angesehen und im Dossier dargestellt. Die Abweichung der RBV-Dosierung im Vergleich zur deutschen Fachinformation führt potenziell zu einer Verzerrung zugunsten von G/P bei den Endpunkten zur Morbidität bzw. zuungunsten von G/P hinsichtlich UE.

Als Stratifizierungsvariablen wurden IFN-Vorbehandlung (therapienaiv vs. vorbehandelt) und HCV-RNA (< oder ≥6.000.000 IU/mL) definiert. Der Behandlungsphase folgte eine 24-wöchige Follow-up Phase. Als primärer Endpunkt wurde SVR₁₂ definiert.

Zum Zeitpunkt der Einreichung dieses Dokuments liegen Daten zum Zeitpunkt des Datenschnitts 12 Wochen nach Behandlungsende vor.

Aus dieser Studie werden Ergebnisse zu folgenden Zulassungskonform mit G/P (300 mg/120 mg) bzw. gemäß lokaler Fachinformation mit SOF (400 mg)+RBV (600 mg-1.000 mg) behandelten Patienten dargestellt:

- HCV-Genotyp-2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)

Studienpopulation

In der Studie M15-828 (CERTAIN-2) wurden 136 DAA-naive HCV-Genotyp-2-Patienten ohne kompensierte Zirrhose eingeschlossen. Davon wurden 90 Patienten über 8 Wochen mit G/P behandelt und 46 Patienten über 12 Wochen mit SOF+RBV. Die Patienten im G/P-Arm waren im Mittel 57,5 Jahre alt, wobei 67,8% <65 Jahre war, und 53,3% waren Frauen. Im SOF+RBV-Arm lag das Durchschnittsalter bei 58,9 Jahren, wobei 63,0% <65 Jahre war, und 54,3% waren Frauen. 90,0% der Patienten wiesen zu Baseline keine NS5A-Resistenz-assoziierten Mutationen auf und die eGFR_{CG} lag zu Baseline bei dem Großteil der Patienten zwischen 60 und 90 mL/min/1.73 m². Zu Baseline wiesen 91,1% bzw. 87,0% der Patienten eine HCV-RNA-Konzentration von <6.000.000 IU/mL auf, während die mittlere HCV-RNA zu Baseline bei 6,0 bzw. 6,1 log₁₀ IU/mL lag. 74,4% bzw. 76,2% der Patienten hatten einen

Fibrosestatus von F0-F1, 15,4% bzw. 19,0% der Patienten hatten einen Status von F2 und 10,3% bzw. 4,8% der Patienten hatten einen Fibrosestatus von \geq F3. 83,3% bzw. 82,6% der Patienten haben bisher keine HCV-Behandlung erhalten während 16,7% bzw. 17,4% der Patienten schon eine Behandlung erhalten haben. Hauptgrund des vorherigen Nichtansprechens war Relapse. Lediglich zwei (2,2%) Patienten im G/P-Arm und ein (2,2%) Patient im SOF+RBV-Arm brachen die Studie vorzeitig ab.

Allgemeine Anmerkung zur Patientenpopulation

Fälle einer Reaktivierung des Hepatitis—Virus (HBV), die gelegentlich tödlich verliefen, wurden während der IFN-freien HCV-Behandlung unabhängig von den eingesetzten DAA nach Marktzulassung berichtet. Diese Fälle waren selten und wurden von den regulatorischen Behörden untersucht [69]. Entsprechende Empfehlungen wurden in die Fachinformationen aller DAA aufgenommen, um das Risiko einer HBV-Reaktivierung für Patienten zu verringern. Vor Beginn der Behandlung sollte bei allen Patienten ein HBV-Screening durchgeführt werden. HCV-Patienten mit einer HBV-Koinfektion wurden im Studienprogramm für G/P nicht untersucht, da ein positives HBV-Screening (HBV-Oberflächenantigen [HBsAg] positiv) ein Ausschlusskriterium für die Studienteilnahme darstellte. Damit können keine Subgruppenanalysen für diese Patientengruppe dargestellt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In der in Japan durchgeführten Studie M15-828 (CERTAIN-II) wurde G/P über 8 Wochen mit SOF+RBV über 12 Wochen verglichen.

Hinsichtlich der Abweichung der RBV-Dosierung zwischen japanischer und deutscher Fachinformation wurde bereits unter dem Punkt „Beschreibung der Studie“ ausführlich erläutert, dass die Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit SOF+RBV in japanischen Patienten vergleichbar mit der von kaukasischen Patienten ist [66, 68]. Auch hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von G/P ist nicht bekannt, dass hier Unterschiede zwischen japanischen und kaukasischen Patienten zu erwarten sind.

In Hinblick auf den Faktor Alter ist von einer Übereinstimmung zwischen Studienpopulation und deutscher Zielpopulation auszugehen: In einer Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (erste Erhebungswelle 2008 - 2011) [DEGS1] zeigten sich ausschließlich in den Altersgruppen zwischen 40 und 79 Jahren positive HCV-Befunde [70]. In einer bundesweiten Kohortenstudie erhoben Hüppe et al. 2008 epidemiologische und klinische Daten von 10.326 bisher unbehandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C prospektiv aus 352 Schwerpunktpraxen und -ambulanzen [71]. Das Alter der Patienten lag dabei im Mittel bei 43,4 Jahren, wobei die Dekaden zwischen 30 und 40 Jahren sowie zwischen 40 und 50 Jahren am häufigsten auftraten. In einer weiteren aktuellen Studie, der epidemiologischen Querschnittsstudie Current C, wurden im Jahr 2014 insgesamt 1.471 Patienten mit chronischer Hepatitis C ohne aktuelle Therapie eingeschlossen [1]. In dieser Studie lag das mittlere Alter mit 52,4 Jahren höher als in der Kohortenstudie von Hüppe et al. [1, 71].

In Deutschland ist eine höhere Inzidenz der Hepatitis C bei Männern als bei Frauen beschrieben [72]. Für Genotyp 2 lag in der Current C ein vergleichbarer Anteil an erkrankten Männern und Frauen vor [1]. In der Studie M15-828 (CERTAIN-II) wurde lediglich ein geringfügig größerer Anteil Männer eingeschlossen, daher wird hinsichtlich der Verteilung der Geschlechter von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Bezüglich der Viruslast wiesen in der Studie M15-828 (CERTAIN-II) etwa um die 10% der Patienten eine HCV-RNA-Konzentration $>6.000.000$ IU/mL auf. Dies entspricht in etwa dem Anteil in der deutschen Bevölkerung für Genotyp 2 [73].

Der Anteil der vorbehandelten Patienten in der Studie M15-828 (CERTAIN-II) liegt mit etwa 17% niedriger als in der deutschen Bevölkerung (etwa 40% waren in der Erhebung der Current C vorbehandelt) [1]. Es wird hier dennoch von einer Übertragbarkeit ausgegangen, da sich in den Subgruppenanalysen der relevanten Studie M15-828 (CERTAIN-II) keine statistisch signifikante Effektmodifikation durch den Vorbehandlungsstatus (therapienaiv vs. vorbehandelt) für die dargestellten Endpunkte zeigte (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Mit Blick auf die demographischen Daten der untersuchten Studienpopulation in der Studie M15-828 (CERTAIN-II) zeigt sich trotz ethnischer Unterschiede eine dem Patientenkollektiv des DHC-R ähnliche Verteilung in Bezug auf Alter, Geschlecht, HCV-Vorbehandlung und Viruslast [1].

Insgesamt wird von einer Übereinstimmung zwischen den Studienpopulationen und der deutschen Zielpopulation ausgegangen, bzw. eine Vergleichbarkeit zum deutschen Versorgungskontext erscheint naheliegend. Die Daten der CERTAIN-II werden bezüglich Wirksamkeit, Sicherheit und Lebensqualität als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

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 4-25: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|----------------------|---|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| M15-828 (CERTAIN-II) | ja | ja | nein | nein | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung wurde mithilfe eines interaktiven Dialogsystems (IRT, Interactive Response Technology) durchgeführt, weswegen von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden kann. Aufgrund des offenen Designs waren jedoch weder die Patienten noch die behandelnden Personen verblindet. Es konnten keine Aspekte identifiziert werden, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung sprechen.

Zwar liegt hier ein Vergleich von Behandlungsarmen mit unterschiedlicher Behandlungs- und entsprechend auch Beobachtungsdauer vor, da dies jedoch nur endpunktspezifische Auswirkungen hat, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig eingestuft.

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 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Mortalität | SVR ₁₂ | FSS | EQ-5D | Unerwünschte Ereignisse ^a |
|--|------------|-------------------|-----|-------|--------------------------------------|
| M15-828 (CERTAIN-II) | ja | ja | ja | ja | ja |
| Abkürzungen: EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; FSS: Fatigue Severity Scale; SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen a: unter dem Endpunktabschnitt unerwünschte Ereignisse werden mehrere Unterendpunkte gemeinsam betrachtet und bewertet. Da diese Endpunkte auf dem gleichen Analyseset basieren, scheint die zusammenfassende Darstellung adäquat. | | | | | |

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

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.

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.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Mortalität

| Studie | Operationalisierung |
|-------------------------|---|
| M15-828 (CERTAIN-II) | Gesamt mortalität definiert als Anzahl/Anteil Todesfälle während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung |

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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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 |
|-------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| M15-828 (CERTAIN-II) | niedrig | nein | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da eine Beeinflussung der Mortalität durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht möglich ist, hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Berichterstattung war ergebnisunabhängig und auch sonstige Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Relevante Patientenpopulation | G/P | | SOF/RBV | | Behandlungseffekt |
|--|-----|-------|---------|-------|---|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert |
| Studie | | | | | |
| HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) | | | | | |
| M15-828 (CERTAIN-II) | 90 | 0 | 46 | 0 | n.b. |
| Abkürzungen: G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; Die Analyse dieses Endpunkts wird gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. | | | | | |

Kein Patient verstarb während der Studie.

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 Studie vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2 Anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) – RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung des anhaltenden virologischen Ansprechens (SVR)

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| M15-828 (CERTAIN-II) | Anteil an Patienten, welche ein SVR erreicht haben (nicht quantifizierbare HCV-RNA unter 25 IU/mL), gemessen 12 Wochen nach Behandlungsende. |
| Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: internationale Einheit; RNA: Ribonukleinsäure; SVR: anhaltendes 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 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für anhaltendes 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 |
|----------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| M15-828 (CERTAIN-II) | niedrig | nein | ja | ja | ja | niedrig |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da dies eine offene Studie ist, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Da es sich bei diesem Endpunkt jedoch um einen objektiv messbaren Endpunkt handelt - die Plasma-HCV-RNA-Konzentrationen wurden in einem zentralen Labor gemessen - kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse nicht von der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit beeinflusst wurden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige verzerrende Aspekte können nicht identifiziert werden. Da die SVR-Rate unabhängig von der Behandlungsdauer 12 Wochen nach Behandlungsende gemessen wird, haben die unterschiedlichen Behandlungsdauern keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Primär wurde in der Studie folgender Imputationsalgorithmus verwendet: Für Patienten, die zu Woche 12 nach Behandlungsende keinen HCV-RNA-Wert aufweisen, wurde zuerst eine Backward-Imputation durchgeführt, d. h. ein fehlender Wert wurde durch den ersten nachfolgenden nicht fehlenden Wert ersetzt, sofern verfügbar. Wenn der Wert zu Woche 12 nach Behandlungsende immer noch fehlend war, wurde für diesen Patienten ein HCV-RNA-Wert aus einem lokalen Labor verwendet, sofern verfügbar. Sollte der Wert anschließend immer noch fehlend sein, wurde der Patient für diesen Zeitpunkt als Nichtansprecher eingestuft.

Patienten, die eine neue Anti-HCV-Therapie während der Studie starteten, wurden bei allen folgenden Zeitpunkten als Nichtansprecher gewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR₁₂) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-32: Ergebnisse zum anhaltenden virologischen Ansprechen (SVR) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Relevante Patientenpopulation | G/P | | SOF+RBV | | Behandlungseffekt ^a OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert |
|--|-----|-----------|---------|-----------|---|
| | N | n (%) | N | n (%) | |
| Studie | | | | | |
| HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) | | | | | |
| <i>Fehlende Werte=Versagen (Primäre Analyse)</i> | | | | | |
| M15-828 (CERTAIN-II) ^b | 90 | 88 (97,8) | 46 | 43 (93,5) | 3,07 [0,49; 19,06], 0,2286 1,05 [0,96; 1,14], 0,2850 0,04 [-0,03; 0,12], 0,2774 |
| M15-828 (CERTAIN-II) ^c | 90 | 85 (94,4) | 46 | 43 (93,5) | 1,19 [0,27; 5,20]; 0,8209 1,01 [0,92; 1,11]; 0,8253 0,01 [-0,08; 0,10]; 0,8250 |
| <i>LOCF (Sensitivitätsanalyse)</i> | | | | | |
| M15-828 (CERTAIN-II) ^b | 90 | 89 (98,9) | 46 | 44 (95,7) | 4,05 [0,36; 45,84], 0,2591 1,03 [0,97; 1,10], 0,3185 0,03 [-0,03; 0,10], 0,3123 |
| <i>Vorzeitiger Abbruch ohne virologisches Versagen=Ansprechen (Sensitivitätsanalyse)</i> | | | | | |
| M15-828 (CERTAIN-II) ^b | 90 | 90 (100) | 46 | 44 (95,7) | 10,17 [0,48; 216,33], 0,1371 1,05 [0,98; 1,13], 0,1655 0,04 [-0,02; 0,11], 0,1962 |
| <i>Vorzeitiger Abbruch ohne virologisches Versagen=Ausgeschlossen (Sensitivitätsanalyse)</i> | | | | | |
| M15-828 (CERTAIN-II) ^b | 88 | 88 (100) | 45 | 43 (95,6) | 10,17 [0,48; 216,51], 0,1371 1,05 [0,98; 1,13], 0,1655 0,04 [-0,02; 0,11], 0,1957 |
| Abkürzungen: G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; SVR: Anhaltendes virologisches Ansprechen | | | | | |
| Die Analyse dieses Endpunkts wird gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. | | | | | |
| a: Eigene Berechnung | | | | | |
| b: SVR ₁₂ | | | | | |
| c: SVR ₂₄ | | | | | |

Insgesamt 88 (97,8%) Patienten im G/P-Arm und 43 (93,5%) Patienten im SOF+RBV-Arm erreichten gemäß Primäranalyse 12 Wochen nach Behandlungsende eine SVR₁₂. Trotz numerischem Vorteil der G/P-Behandlung ist der Unterschied zwischen den Behandlungen nicht statistisch signifikant. Die Sensitivitätsanalysen bestätigen die primäre Analyse.

Untersuchung der Konkordanz zwischen SVR₁₂ und SVR₂₄

In Tabelle 4-33 werden die Ergebnisse der Konkordanzanalyse dargestellt.

Tabelle 4-33: Konkordanzanalyse für SVR₁₂ und SVR₂₄ für Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion ohne Zirrhose

| Relevante Patientenpopulation | Übereinstimmung in % | |
|---|----------------------|---------|
| | G/P | SOF+RBV |
| Studie | | |
| HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) | | |
| M15-828 (CERTAIN-II) | 96,6 | 100 |
| Abkürzungen: G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV-Hepatitis-C-Virus; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir | | |

Die Konkordanz wurde berechnet als der Anteil Patienten, die sowohl 12 Wochen als auch 24 Wochen nach Behandlungsende das gleiche Ergebnis hinsichtlich eines SVR aufwiesen, also zu beiden Zeitpunkten ansprachen oder zu beiden Zeitpunkten nicht ansprachen. Die Konkordanz lag im G/P-Arm bei 96,6%, im SOF+RBV bei 100%. Dies zeigt, dass die SVR₁₂ ein aussagekräftiger Endpunkt ist, der äquivalent zu dem Vorgehen in der Studie hier als primärer Endpunkt herangezogen wird.

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 Studie vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.3 Symptomatik anhand des FSS – RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung der Symptomatik anhand des FSS

| Studie | Operationalisierung |
|----------------------|---|
| M15-828 (CERTAIN-II) | <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten mit Anstieg des Fatigue Severity Scale (FSS)-Gesamtscores ab Baseline um mindestens 0,7 Punkte • Veränderung ab Baseline hinsichtlich des Fatigue Severity Scale (FSS)-Gesamtscores |

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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Symptomatik anhand des FSS 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 |
|----------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| M15-828 (CERTAIN-II) | niedrig | nein | ja | ja | ja | hoch |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Fragebogen FSS enthält neun Aussagen, welche die Patienten jeweils auf einer Skala von 1 (trifft nicht zu) bis 7 (trifft voll zu) bewerten. Aus den Antworten wird schließlich der Mittelwert gebildet. Ein höherer Score entspricht dabei einer schwereren Ausprägung der Fatigue.

Es werden Responderanalysen dargestellt, in welchen die Patienten einen Anstieg des FSS-Gesamtscores um mindestens 0,7 Punkte aufweisen mussten, um als Responder gewertet zu werden, was einer Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik entspricht. Außerdem werden Ergebnisse der Veränderung des FSS-Gesamtscores dargestellt. Fehlende Werte wurden jeweils nicht ersetzt.

Zu Behandlungsende lagen die Nichtberücksichtigungsanteile zu diesem Fragebogen bei 5,5% im G/P-Arm und 8,7% im SOF/RBV-Arm. Zu Woche 12 nach Behandlungsende lagen die Nichtberücksichtigungsanteile bei 3,3% im G/P-Arm und 2,2% im SOF+RBV-Arm.

Da dies eine offene Studie ist, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Da es sich bei diesem Endpunkt um einen patientenberichteten Endpunkt handelt, kann eine Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige verzerrende Aspekte können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird insgesamt als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Symptomatik anhand des FSS (Zunahme des Gesamtscores ab Baseline um $\geq 0,7$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Relevante Patientenpopulation | G/P | | SOF+RBV | | Behandlungseffekt ^a |
|--|-----|-----------|---------|-----------|---|
| | N | n (%) | N | n (%) | OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert |
| Studie M15-828 (CERTAIN-II) | | | | | |
| HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) | | | | | |
| EOT | 85 | 16 (18,8) | 42 | 13 (31,0) | 0,52 [0,22; 1,21], 0,1288 0,61 [0,32; 1,14], 0,1228 -0,12 [-0,28; 0,04], 0,1439 |
| 12 Wochen nach EOT | 87 | 18 (20,7) | 45 | 8 (17,8) | 1,21 [0,48; 3,04], 0,6903 1,16 [0,55; 2,47], 0,6922 0,03 [-0,11; 0,17], 0,6845 |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir Die Analyse dieses Endpunkts wird gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. a: Eigene Berechnung | | | | | |

Ein Ansprechen hinsichtlich des FSS-Gesamtscores (Anstieg des Scores um $\geq 0,7$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik.

In den Responderanalysen zeigt sich weder zu Behandlungsende noch 12 Wochen nach Behandlungsende ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Symptomatik anhand des FSS (Veränderung des Gesamtscores ab Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Relevante Patientenpopulation | G/P | | SOF+RBV | | Behandlungseffekt ^a MWD [95%-KI], p-Wert |
|--|-----|-------------|---------|-------------|--|
| | N | MW (SD) | N | MW (SD) | |
| Studie M15-828 (CERTAIN-II) | | | | | |
| HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) | | | | | |
| Baseline | 90 | 3,0 (1,32) | 46 | 3,3 (1,74) | - |
| EOT | 85 | 2,7 (1,21) | 42 | 3,1 (1,63) | - |
| Woche 12 nach EOT | 87 | 2,8 (1,27) | 45 | 2,8 (1,60) | - |
| Veränderung bis EOT | 85 | -0,2 (1,29) | 42 | -0,2 (1,42) | 0,00 [-0,51; 0,51], 1,0000 |
| Veränderung bis 12 Wochen nach EOT | 87 | -0,1 (1,32) | 45 | -0,4 (1,42) | 0,30 [-0,20; 0,80], 0,2385 |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten in der Analyse RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; SOF: Sofosbuvir Die Analyse dieses Endpunkts wird gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. a: Eigene Berechnung | | | | | |

Ein Anstieg des FSS-Gesamtscores entspricht einer Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik.

Die mittlere Veränderung zu Behandlungsende liegt in beiden Studienarmen bei -0,2, dadurch ergibt sich eine MWD von 0,00. 12 Wochen nach Behandlungsende liegt die mittlere Veränderung im G/P-Arm bei -0,1, während sie im SOF+RBV-Arm bei -0,4 liegt. Der Unterschied (MWD [95%-KI]: 0,30 [-0,20; 0,80], p=0,2385) ist jedoch nicht statistisch signifikant.

4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D – RCT

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EQ-5D

| Studie | Operationalisierung |
|--|---|
| M15-828 (CERTAIN-II) | Anteil Patienten mit Anstieg des EQ-5D VAS Wertes ab Baseline um mindestens 10 Punkte Veränderung ab Baseline hinsichtlich <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D VAS Wert • EQ-5D-3L Health Index Score |
| Abkürzungen: EQ-5D-3L: EuroQol 5 Dimensions 3 Level; 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 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D 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 |
|-------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| M15-828 (CERTAIN-II) | niedrig | nein | ja | ja | ja | hoch |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der EQ-5D enthält Fragen zur Beurteilung der Dimensionen Mobilität, die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen (Selbstversorgung), alltägliche Tätigkeiten (z. B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familie, Freizeit), Schmerzen bzw. Beschwerden und Angst bzw. Depression, welche die Patienten zwischen 1 (keine Probleme) und 3 (extreme Probleme) beantworten. Ein höherer Score entspricht bei dem Health Index einem schlechteren Gesundheitszustand. In der dazugehörigen EQ-5D VAS schätzen die Patienten ihren Gesundheitszustand auf einer VAS von 0-100 (0: schlimmster denkbare Gesundheitszustand; 100: bester denkbare Gesundheitszustand) ein. Ein höherer Score entspricht bei der VAS einem besseren Gesundheitszustand.

Zum einen werden Responderanalysen dargestellt, in welchen die Patienten einen Anstieg des EQ-5D VAS Wertes um mindestens 10 Punkte aufweisen mussten um als Responder gewertet

zu werden. Des Weiteren werden Ergebnisse der mittleren Veränderung des EQ-5D VAS und Health Index Scores dargestellt. Fehlende Werte wurden jeweils nicht ersetzt.

Zu Behandlungsende lagen die Nichtberücksichtigungsanteile zu diesem Fragebogen bei 5,5% im G/P-Arm und 8,7% im SOF/RBV-Arm. Zu Woche 12 nach Behandlungsende lagen die Nichtberücksichtigungsanteile bei 3,3% im G/P-Arm und 2,2% im SOF+RBV-Arm.

Da dies eine offene Studie ist, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Da es sich bei diesem Endpunkt um einen patientenberichteten Endpunkt handelt kann eine Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige verzerrende Aspekte können nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird insgesamt als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS (Zunahme des EQ-5D VAS ab Baseline um ≥ 10 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Relevante Patientenpopulation | G/P | | SOF+RBV | | Behandlungseffekt ^a OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert |
|--|-----|-----------|---------|-----------|---|
| | N | n (%) | N | n (%) | |
| Studie M15-828 (CERTAIN-II) | | | | | |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | | | | |
| EOT | 85 | 25 (29,4) | 42 | 10 (23,8) | 1,33 [0,57; 3,12], 0,5069 1,24 [0,66; 2,33], 0,5132 0,06 [-0,11; 0,22], 0,4957 |
| 12 Wochen nach EOT | 87 | 24 (27,6) | 45 | 18 (40,0) | 0,57 [0,27; 1,22], 0,1487 0,69 [0,42; 1,13], 0,1404 -0,12 [-0,30; 0,05], 0,1553 |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir Die Analyse dieses Endpunkts wird gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. a: Eigene Berechnung | | | | | |

Ein Ansprechen hinsichtlich des EQ-5D VAS (Anstieg des Wertes um ≥ 10 Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Der Anteil an Respondern liegt zu Behandlungsende im G/P-Arm höher als im SOF+RBV Arm, der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,24 [0,66; 2,33], p=0,5132). Im Vergleich zum Behandlungsende ist der Anteil an Respondern 12 Wochen nach Behandlungsende im SOF+RBV-Arm angestiegen, während er im G/P Arm leicht sank. Der Unterschied ist jedoch auch hier nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,69 [0,42; 1,13], p=0,1404).

Tabelle 4-41: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS (Veränderung des Wertes ab Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Relevante Patientenpopulation | G/P | | SOF+RBV | | Behandlungseffekt ^a |
|---|-----|--------------|---------|--------------|---|
| | N | MW (SD) | N | MW (SD) | |
| Studie M15-828 (CERTAIN-II) | | | | | MWD [95%-KI], p-Wert |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | | | | |
| Baseline | 90 | 81,5 (13,74) | 46 | 78,9 (14,88) | - |
| EOT | 85 | 83,8 (12,98) | 42 | 75,4 (21,17) | - |
| Woche 12 nach EOT | 87 | 82,8 (14,15) | 45 | 83,9 (12,23) | - |
| Veränderung bis EOT | 85 | 2,3 (12,98) | 42 | -4,2 (15,43) | 6,45 [1,03; 11,87], 0,0197 SMWD: 0,46 [0,09; 0,84] |
| Veränderung bis 12 Wochen nach EOT | 87 | 1,4 (12,03) | 45 | 4,8 (10,38) | -3,38 [-7,33; 0,57], 0,0933 |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; SMWD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOF: Sofosbuvir | | | | | |
| Die Analyse dieses Endpunkts wird gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. | | | | | |
| a: Eigene Berechnung | | | | | |

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D Health Index Scores (Veränderung des Scores ab Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Relevante Patientenpopulation | G/P | | SOF+RBV | | Behandlungseffekt ^a |
|--|-----|-------------|---------|--------------|--------------------------------|
| | N | MW (SD) | N | MW (SD) | |
| Studie M15-828 (CERTAIN-II) | | | | | MWD [95%-KI], p-Wert |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | | | | |
| Baseline | 90 | 0,96 (0,10) | 46 | 0,93 (0,13) | - |
| EOT | 85 | 0,97 (0,09) | 42 | 0,92 (0,17) | - |
| Woche 12 nach EOT | 87 | 0,97 (0,09) | 45 | 0,93 (0,13) | - |
| Veränderung bis EOT | 85 | 0,01 (0,12) | 42 | -0,01 (0,09) | 0,02 [-0,02; 0,06], 0,2976 |

| Relevante Patientenpopulation | G/P | | SOF+RBV | | Behandlungseffekt ^a |
|---|-----|-------------|---------|-------------|--------------------------------|
| | N | MW (SD) | N | MW (SD) | |
| Studie M15-828 (CERTAIN-II) | | | | | MWD [95%-KI], p-Wert |
| Veränderung bis 12 Wochen nach EOT | 87 | 0,01 (0,10) | 45 | 0,00 (0,10) | 0,01 [-0,03; 0,05], 0,5958 |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten in der Analyse; RBV: Ribavirin; SD: Standardabweichung; SOF: Sofosbuvir Die Analyse dieses Endpunkts wird gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. a: Eigene Berechnung | | | | | |

Ein Anstieg des jeweiligen Score (EQ-5D VAS und EQ-5D Health Index Score) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In Patienten im G/P-Arm zeigt sich zu Behandlungsende ein mittlerer Anstieg (Verbesserung) von 2,28 Punkten und zu 12 Wochen nach Behandlungsende ein Anstieg von 1,4 Punkten im Vergleich zu Baseline. Im SOF+RBV-Arm lag die mittlere Veränderung von Baseline zu Behandlungsende bei -4,17 Punkten (Verschlechterung). 12 Wochen nach Behandlungsende zeigte sich ein mittlerer Anstieg von 4,78 Punkten im Vergleich zu Baseline. Hinsichtlich der MWD von Baseline zu Behandlungsende, zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von G/P (MWD [95%-KI]: 6,45 [1,03; 11,87], p=0,0197), der jedoch nicht klinisch relevant ist (standardisierte Mittelwertdifferenz [SMWD] [95%-KI]: 0,46 [0,09; 0,84]). 12 Wochen nach Behandlungsende liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen vor.

Der Health Index Score stieg im G/P-Arm von Baseline zu Behandlungsende und 12 Wochen nach Behandlungsende jeweils um durchschnittlich 0,1 Punkte an. Im SOF+RBV Arm zeigt sich von Baseline zu Behandlungsende eine mittlere Veränderung von -0,1 Punkten, zu 12 Wochen nach Behandlungsende lag die mittlere Veränderung bei 0,00. Die Mittelwertdifferenzen sind zu beiden Zeitpunkten numerisch zugunsten des G/P-Arms ausgeprägt, jedoch nicht statistisch signifikant.

4.3.1.3.1.5 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen - RCT

| Studie | Operationalisierung |
|-------------------------|---|
| M15-828 (CERTAIN-II) | <p>Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung. Folgende Ereignisse sind von Interesse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate unerwünschter Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥ 3 • Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hautausschlag ○ Pruritus ○ Anämien ○ Schlaflosigkeit ○ Müdigkeit (Fatigue) ○ Übelkeit ○ Asthenie ○ Kopfschmerzen ○ Reizbarkeit |

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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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 |
|-------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| M15-828 (CERTAIN-II) | niedrig | nein | ja | ja | ja | hoch |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Hinsichtlich der UE waren die Anzahl bzw. der Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis während der Behandlung inklusive Nachbeobachtungszeit (30 Tage nach Ende der Studienbehandlung) von Interesse. Folgende Ereignisse sind von Interesse:

- Gesamtrate UE
- SUE
- UE vom Grad ≥ 3
- Therapieabbrüche aufgrund UE
- UE von speziellem Interesse:
 - Hautausschlag
 - Pruritus
 - Anämien
 - Schlaflosigkeit
 - Müdigkeit (Fatigue)
 - Übelkeit
 - Asthenie
 - Kopfschmerzen
 - Reizbarkeit

Da dies eine offene Studie ist, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Eine Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit kann nicht ausgeschlossen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zwar unterscheiden sich bei dieser Studie die Behandlungsdauern (8 Wochen vs. 12 Wochen) und damit die Beobachtungsdauern, die Verkürzung der Behandlungsdauer auf 8 Wochen wird jedoch als Vorteil der Behandlung mit G/P gesehen. Dessen ungeachtet führt die verkürzte Beobachtungsdauer nicht nur zu einer verkürzten Zeit zur Beobachtung therapie- oder krankheitsassoziierter UE, sondern auch zu einer verkürzten Zeit zur Erfassung von UE, die weder aufgrund der Behandlung noch aufgrund der Erkrankung auftreten. Die Dauer zur Erfassung dieser UE sollte in beiden Armen ähnlich sein. Die Verzerrung aufgrund des Vergleichs von 8 Wochen und 12 Wochen wird jedoch als gering eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wird aufgrund der fehlenden Verblindung insgesamt als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-45: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Relevante Patientenpopulation | G/P | SOF+RBV | Behandlungseffekt ^a |
|--|-----------------|-----------------|---|
| | (N=90) n (%) | (N=46) n (%) | pOR [95%-KI], p-Wert* OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert |
| Studie M15-828 (CERTAIN-II) | | | |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | | |
| Gesamtrate UE | 43 (47,8) | 35 (76,1) | 0,29 [0,13; 0,64], 0,0021 0,63 [0,48; 0,82], 0,0007 -0,28 [-0,44; -0,12], 0,0006 |
| SUE | 2 (2,2) | 2 (4,3) | 0,50 [0,07; 3,67], 0,4955 0,51 [0,07; 3,51], 0,4949 -0,02 [-0,09; 0,05], 0,5300 |
| UE vom Grad ≥ 3 | 1 (1,1) | 2 (4,3) | 0,25 [0,02; 2,80], 0,2591 0,26 [0,02; 2,74], 0,2600 -0,03 [-0,10; 0,03], 0,3123 |
| Therapieabbrüche aufgrund UE | 1 (1,1) | 1 (2,2) | 0,51 [0,03; 8,27], 0,6325 0,51 [0,03; 7,99], 0,6323 -0,01 [-0,06; 0,04], 0,6602 |
| UE von speziellem Interesse | | | |
| Hautausschlag | 1 (1,1) | 2 (4,3) | 0,25 [0,02; 2,80], 0,2591 0,26 [0,02; 2,74], 0,2600 -0,03 [-0,10; 0,03], 0,3123 |
| Pruritus | 3 (3,3) | 2 (4,3) | 0,76 [0,12; 4,71], 0,7668 0,77 [0,13; 4,43], 0,7665 -0,01 [-0,08; 0,06], 0,7752 |
| Anämien | 0 | 16 (34,8) | 0,04 [0,01; 0,11], <0,0001 0,01 [0,00; 0,18], 0,0016 0,02 [0,00; 0,26], 0,0035 -0,35 [-0,49; -0,21], <0,0001 |
| Schlaflosigkeit | 0 | 2 (4,3) | 0,05 [0,00; 0,96], 0,0471 0,10 [0,00; 2,09], 0,1371 0,10 [0,01; 2,11], 0,1401 -0,04 [-0,11; 0,02], 0,1962 |
| Müdigkeit (Fatigue) | 0 | 1 (2,2) | 0,05 [0,00; 3,27], 0,1619 0,17 [0,01; 4,20], 0,277 0,17 [0,01; 4,14], 0,2784 -0,02 [-0,07; 0,03], 0,417 |
| Übelkeit | 3 (3,3) | 3 (6,5) | 0,49 [0,10; 2,55], 0,4001 0,51 [0,11; 2,43], 0,3992 -0,03 [-0,11; 0,05], 0,4371 |
| Asthenie | 0 | 0 | n.b. |
| Kopfschmerzen | 6 (6,7) | 1 (2,2) | 3,21 [0,38; 27,53], 0,2866 3,07 [0,38; 24,72], 0,2926 0,04 [-0,02; 0,11], 0,1859 |
| Reizbarkeit | 0 | 0 | n.b. |

| | G/P (N=90) | SOF+RBV (N=46) | Behandlungseffekt^a |
|---|-----------------------------|---------------------------------|--|
| Relevante Patientenpopulation | n (%) | n (%) | pOR [95%-KI], p-Wert* OR [95%-KI], p-Wert RR [95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert |
| Studie M15-828 (CERTAIN-II) | | | |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; pOR: Peto Odds Ratio; RBV: Ribavirin; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOF: Sofosbuvir; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis | | | |
| Die Analyse dieses Endpunkts wird gemäß der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Methodik durchgeführt. | | | |
| *: Das Peto Odds Ratio wird nur dann zusätzlich dargestellt, wenn in mindestens einem Arm weniger als 1% Ereignisse auftreten | | | |
| a: Eigene Berechnung | | | |

Die Gesamtrate der UE liegt im G/P-Arm mit 47,8% deutlich niedriger als im SOF+RBV-Arm (76,1%). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,63 [0,48; 0,82], p=0,0007) zugunsten von G/P.

Im G/P-Arm traten keine Anämien auf, während im SOF+RBV-Arm 16 (34,8%) Patienten mindestens eine Anämie hatten. Entsprechend zeigt sich hier ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von G/P (pOR [95%-KI]: 0,04 [0,01; 0,11], p<0,0001). Dieses Ergebnis wird durch OR, RR und RD bestätigt.

Hinsichtlich Schlaflosigkeit besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von G/P (pOR [95%-KI]: 0,05 [0,00; 0,96], p=0,0471). Da dieses Ergebnis jedoch auf lediglich zwei Patienten mit Ereignis unter SOF+RBV basiert und sich außerdem anhand der anderen Effektschätzer kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt, wird dieses Ergebnis als nicht robust und aussagekräftig eingestuft.

Bei allen weiteren Ergebnisse zu UE, außer hinsichtlich Kopfschmerzen, zeigt sich ein positiver Trend zugunsten von G/P, der jedoch jeweils nicht statistisch signifikant ist.

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 Studie vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

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.

Im Folgenden werden für folgende Endpunkte Subgruppenanalysen durchgeführt:

- SVR₁₂
- Gesamtrate UE
- SUE
- Therapieabbrüche aufgrund UE
- UE von speziellem Interesse:
 - Hautausschlag
 - Anämien
 - Schlaflosigkeit
 - Müdigkeit (Fatigue)
 - Übelkeit
 - Asthenie
 - Kopfschmerzen
 - Reizbarkeit

Da die Fragestellung der Studie darauf ausgelegt war, die Wirksamkeit und Sicherheit von G/P zu zeigen, wird auf Subgruppenanalysen für patientenberichtete Endpunkte (EQ-5D und FSS) verzichtet.

Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥ 10 Patienten pro Subgruppe eingeschlossen wurden, werden aufgrund der geringen Aussagekraft nicht dargestellt.

Die Subgruppenanalysen wurden gemäß der Methodik, wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, durchgeführt.

Im Folgenden werden die p-Werte der Interaktionstests dargestellt.

Tabelle 4-46: p-Werte der Interaktionstests zum Vergleich von G/P mit SOF/RBV (basierend auf dem RR)

| Endpunkt | p-Wert aus Interaktionstest ^a | | |
|---|--|------------|---------------|
| | Alter | Geschlecht | Vorbehandlung |
| Studie M15-828 (CERTAIN-II) | | | |
| SVR ₁₂ | 0,1627 | 0,4903 | 0,4074 |
| Gesamtrate UE | 0,4836 | 0,5937 | 0,3094 |
| SUE | 0,3216 | 0,3873 | 0,3957 |
| UE vom Grad ≥ 3 | 0,2604 | 0,6244 | 0,2025 |
| Therapieabbrüche aufgrund UE | 0,3845 | n.b. | n.b. |
| Hautausschlag | n.b. | 0,2284 | n.b. |
| Pruritus | 0,3170 | 0,6891 | n.b. |
| Anämien | 0,9916 | 0,7984 | 0,4612 |
| Schlaflosigkeit | n.b. | 0,9873 | 0,9676 |
| Müdigkeit (Fatigue) | n.b. | n.b. | n.b. |
| Übelkeit | 0,9013 | 0,9808 | 0,4390 |
| Asthenie | n.b. | n.b. | n.b. |
| Kopfschmerzen | 0,2555 | 0,2055 | n.b. |
| Reizbarkeit | n.b. | n.b. | n.b. |
| Abkürzungen: n.b.: nicht berechenbar; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis Interaktionstests basieren auf RR a: Eigene Berechnung | | | |

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen (p-Wert $\leq 0,05$) für die eingeschlossenen Endpunkte. Aus diesem Grund werden keine Subgruppen-Ergebnisse präsentiert.

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.

Zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von G/P bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) wurde eine RCT (M15-828 [CERTAIN-II]) eingeschlossen, in welcher japanische Patienten mit G/P oder SOF+RBV behandelt wurden. Da die RBV-Dosis in dieser Studie zwar gemäß des empfohlenen Dosisschemas der japanischen Fachinformation, jedoch nicht gemäß der deutschen Fachinformation gegeben wurde, kann diese Studie aus verfahrenstechnischen Gründen nicht zur Bewertung des Zusatznutzen von G/P gegenüber der zVT herangezogen werden. Dessen ungeachtet, wurden die Ergebnisse dieser Studie im vorliegenden Dossier präsentiert.

Es werden Ergebnisse zu den Endpunkten Mortalität, SVR, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE zusammengefasst. Subgruppenanalysen werden nicht präsentiert, da keine signifikanten Effektmodifikationen auftraten.

Für SVR werden die Ergebnisse zu Woche 12 nach Behandlungsende (SVR₁₂) als primär relevant eingestuft. Zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der Fragebogen EQ-5D verwendet. Die Symptomatik wurde mittels FSS untersucht. Für diese Patientenfragebögen werden zwei Zeitpunkte dargestellt, zum einen das Behandlungsende und darüber hinaus 12 Wochen nach Behandlungsende. Während der erste Zeitpunkt geeignet ist, die therapieassoziierte Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten zu erfassen, fällt der zweite Zeitpunkt mit der Messung des primären Wirksamkeitsendpunktes zusammen und bildet somit die Lebensqualität bzw. Symptomatik zu diesem Zeitpunkt ab. Für beide Fragebögen liegen stetige Auswertungen zur Veränderung des Scores ab Baseline und Responderanalysen vor.

Zwar unterscheiden sich bei dieser Studie die Behandlungsdauern (8 Wochen vs. 12 Wochen) und damit die Beobachtungsdauern, die Verkürzung der Behandlungsdauer auf 8 Wochen wird jedoch als Vorteil der Behandlung mit G/P gesehen. Dessen ungeachtet führt die verkürzte Beobachtungsdauer nicht nur zu einer verkürzten Zeit zur Beobachtung therapie- oder krankheitsassoziiertes UE, sondern auch zu einer verkürzten Zeit zur Erfassung von UE, die weder aufgrund der Behandlung noch aufgrund der Erkrankung auftreten. Die Dauer zur Erfassung dieser UE sollte in beiden Armen ähnlich sein. Die Verzerrung aufgrund des Vergleichs von 8 Wochen und 12 Wochen wird jedoch als gering eingestuft, da zu erwarten ist, dass UE vor allem zu Beginn einer Behandlung auftreten.

Mortalität

Kein Patient verstarb während der Studie.

SVR

Insgesamt 88 (97,8%) Patienten im G/P-Arm und 43 (93,5%) Patienten im SOF/RBV-Arm erreichten gemäß Primäranalyse 12 Wochen nach Behandlungsende eine SVR₁₂. Trotz des numerischen Vorteils der G/P-Behandlung ist der Unterschied zwischen den Behandlungen nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,05 [0,96; 1,14], p=0,2850). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen die primäre Analyse.

Symptomatik anhand des FSS

Ein Anstieg des FSS-Gesamtscores entspricht einer Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik. In der Responderanalyse entspricht ein Anstieg des Wertes um $\geq 0,7$ Punkte einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik.

In den Responderanalysen zeigt sich weder zu Behandlungsende noch 12 Wochen nach Behandlungsende ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. In beiden Behandlungsarmen liegt die mittlere Veränderung des FSS-Gesamtscores von Baseline zu Behandlungsende bei -0,2 Punkten, dadurch ergibt sich eine Mittelwertdifferenz von 0,00. 12 Wochen nach Behandlungsende liegt die mittlere Veränderung des FSS-Gesamtscores im Vergleich zu Baseline im G/P-Arm bei -0,1, während sie im SOF+RBV Arm bei -0,4 liegt. Der Unterschied (MWD [95%-KI]: 0,30 [-0,20; 0,80], p=0,2385) ist jedoch nicht statistisch signifikant.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D

Ein Anstieg des jeweiligen Score (EQ-5D VAS und EQ-5D Health Index Score) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ein Ansprechen hinsichtlich des EQ-5D VAS (Anstieg des Wertes um ≥ 10 Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Zu Behandlungsende liegt im G/P-Arm der Anteil an Respondern höher als im SOF+RBV-Arm. Der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,24 [0,66; 2,33], p=0,5132). Im Vergleich zum Behandlungsende, ist der Anteil an Respondern 12 Wochen nach Behandlungsende im SOF+RBV-Arm angestiegen, während er im G/P-Arm leicht sank. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,69 [0,42; 1,13], p=0,1404).

In Patienten im G/P-Arm zeigt sich zu Behandlungsende ein mittlerer Anstieg von 2,3 Punkten und zu 12 Wochen nach Behandlungsende ein Anstieg von 1,4 Punkten im Vergleich zu Baseline, jeweils einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entsprechend. Im SOF+RBV-Arm liegt die mittlere Veränderung von Baseline zu Behandlungsende bei -4,2 Punkten (Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität), zu 12 Wochen nach Behandlungsende bei 4,8 Punkten. Zu Behandlungsende zeigt sich in der MWD ein signifikanter Unterschied zugunsten von G/P (MWD [95%-KI]:

6,45 [1,03; 11,87], $p=0,0197$), der jedoch nicht klinisch relevant ist (SMWD [95%-KI]: 0,46 [0,09; 0,84]). 12 Wochen nach Behandlungsende liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen vor.

Für den Health Index Score zeigt sich im G/P-Arm von Baseline zu Behandlungsende und 12 Wochen nach Behandlungsende jeweils ein mittlerer Anstieg von 0,10 Punkten. Im SOF+RBV-Arm zeigt sich von Baseline zu Behandlungsende eine mittlere Veränderung von -0,01 Punkten; 12 Wochen nach Behandlungsende ist der Health Index Score im Vergleich zu Baseline im Mittel unverändert. Die Mittelwertdifferenzen sind zu beiden Zeitpunkten numerisch zugunsten des G/P-Arms ausgeprägt, jedoch nicht statistisch signifikant.

Unerwünschte Ereignisse

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten G/P bezüglich der Gesamtrate der UE (RR [95%-KI]: 0,63 [0,48; 0,82], $p=0,0007$). Im G/P-Arm lag der Anteil an Patienten mit UE bei 47,8%, im SOF+RBV-Arm bei 76,1%. Hinsichtlich des Auftretens von Anämien zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (pOR [95%-KI]: 0,04 [0,01; 0,11], $p<0,0001$) zugunsten von G/P. Im G/P-Arm traten keine Anämien auf, während im SOF/RBV Arm 16 (34,8%) Patienten Anämien aufwiesen. Es wird jedoch kein Zusatznutzen von G/P aus methodischen Gründen - Gesamtrate der UE sowie Anämie nicht als patientenrelevante Endpunkte anerkannt - abgeleitet. Alle anderen Ergebnisse zu UE, bis auf Kopfschmerzen, zeigen zwar numerische Vorteile zugunsten von G/P, jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für indirekte Vergleiche

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 4-47: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

| Studie ^a | Zulassungsstudie (ja/nein) ^b | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen/abgebrochen / laufend) | Studiendauer ^c | Therapiearme |
|-------------------------|---|-------------------|--|---------------------------|--|
| M13-594 (ENDURANCE-III) | ja | ja | abgeschlossen | 8 Wochen bzw. 12 Wochen | Therapienaive Patienten mit HCV-GT3-Infektion ohne Zirrhose Arm A: G/P (300 mg/120 mg) (12 Wochen) Arm B: SOF (400 mg)+DCV (60 mg) (12 Wochen) Arm C: G/P (300 mg/120 mg) (8 Wochen) |

| Studie ^a | Zulassungsstudie (ja/nein) ^b | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen/abgebrochen / laufend) | Studiendauer ^c | Therapiearme |
|----------------------|---|-------------------|--|---------------------------|---|
| M15-594 (CERTAIN-I) | nein | ja | abgeschlossen | 8 Wochen bzw. 12 Wochen | <p>Therapienaive oder vorbehandelte (mit DAA) Patienten mit HCV-Infektion (GT1-6) ohne oder mit kompensierter Zirrhose</p> <p><u>Substudie 1:</u></p> <p>Arm A: G/P (300 mg/120 mg)(Patienten mit GT1-Infektion, ohne Zirrhose, 8 Wochen)</p> <p>Arm B: OBV/PTV/r (25mg/150 mg/100 mg) (Patienten mit GT1-Infektion ohne Zirrhose, 12 Wochen)</p> <p><u>Substudie 2:</u></p> <p>Arm C: G/P (300 mg/120 mg) (Patienten mit GT1-GT6-Infektion mit oder ohne Zirrhose,12 Wochen)</p> <p>Arm D: G/P (300 mg/120 mg) (Patienten mit GT1-oder GT2-Infektion ohne Zirrhose und mit Nierenfunktionsstörung, 8 Wochen)</p> |
| M15-828 (CERTAIN-II) | nein | ja | abgeschlossen | 8 Wochen bzw. 12 Wochen | <p>GT2-Patienten nicht mit DAA vorbehandelt, ohne Zirrhose</p> <p>Arm A: G/P (300 mg/120 mg) (8 Wochen)</p> <p>Arm B: SOF (400 mg)+RBV (600 mg-1.000 mg) (12 Wochen)</p> |

| Studie ^a | Zulassungsstudie (ja/nein) ^b | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen/abgebrochen / laufend) | Studiendauer ^c | Therapiearme |
|--|---|-------------------|--|---------------------------|--------------|
| Abkürzungen: DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; DCV: Daclatasvir; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; OBV/PTV/r: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir a: Die Liste enthält nur Studien, in denen G/P nach deutscher Fachinformation eingesetzt wurde. Damit entfällt eine Darstellung der Studie ENDURANCE-II (M15-464) einer randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie von Genotyp-2-Patienten ohne Zirrhose, da die Behandlungsdauer nicht fachinformationskonform war. b: Der Status zur Zulassungsstudie bezieht auf den europäischen Zulassungsprozess. c: Es ist die Behandlungsdauer angegeben. | | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-47 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.

Tabelle 4-47 enthält RCT des pharmazeutischen Unternehmers mit dem zu bewertenden Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Angaben bilden den Informationsstand zum 21.06.2017 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-47 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Durchführung von indirekten Vergleichen herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|---|---|
| M15-828 (CERTAIN-II) | Direkt mit der zVT vergleichende Studie. Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.1 beschrieben. |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | Der randomisierte Vergleich in der Studie (Arm A gegen Arm B) weist im G/P-Arm (Arm A) nicht die zulassungskonforme Behandlungsdauer auf. |
| Abkürzungen: G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie | |

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – Studien für indirekte Vergleiche

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.

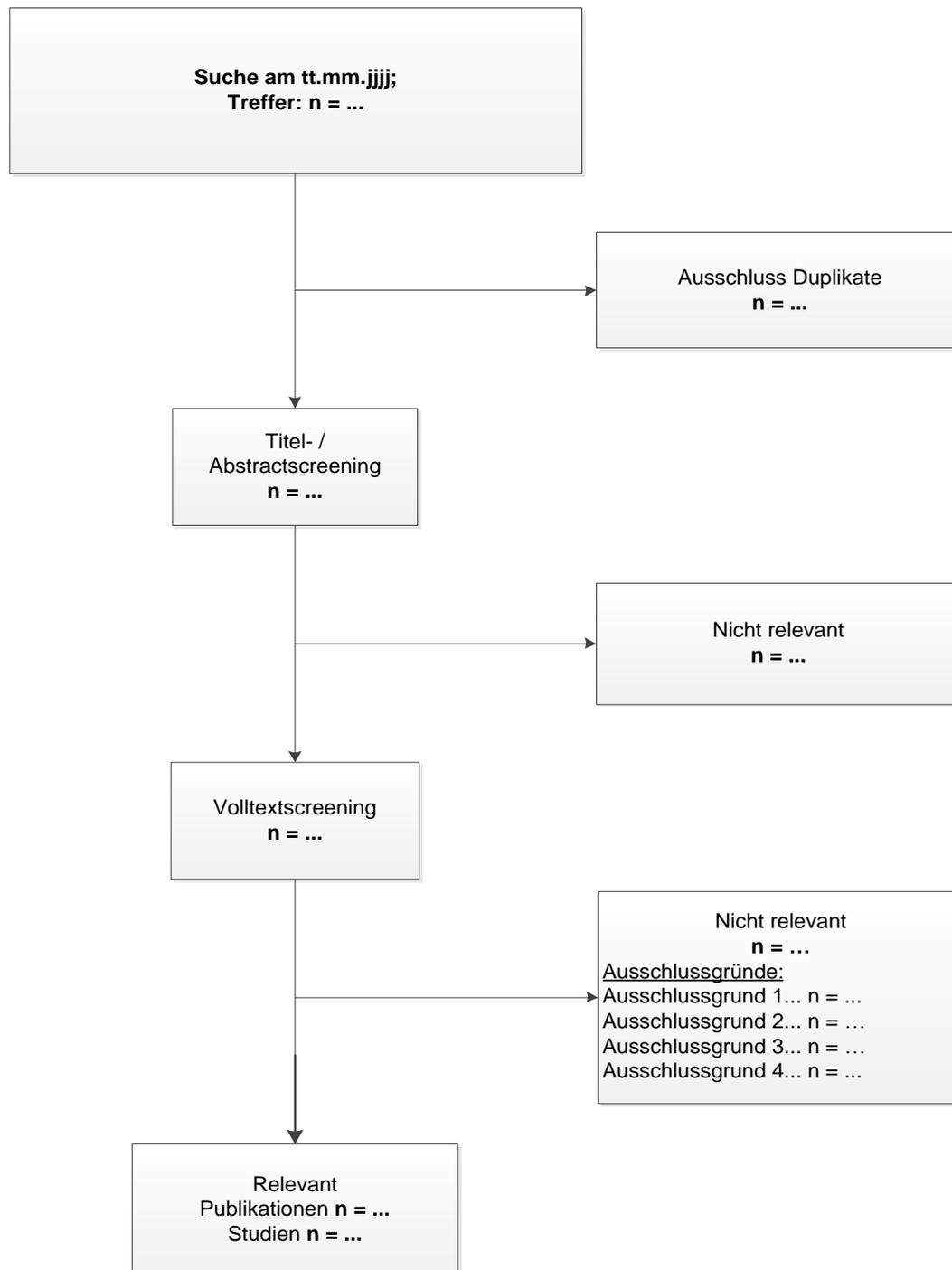


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

In der systematischen bibliografischen Literaturrecherche vom 22.06.2017 nach dem zu bewertenden Arzneimittel G/P für indirekte Vergleiche wurden nach Ausschluss der

Duplikate 84 Treffer identifiziert, die auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-10) überprüft wurden. Abbildung 4 zeigt das Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche.

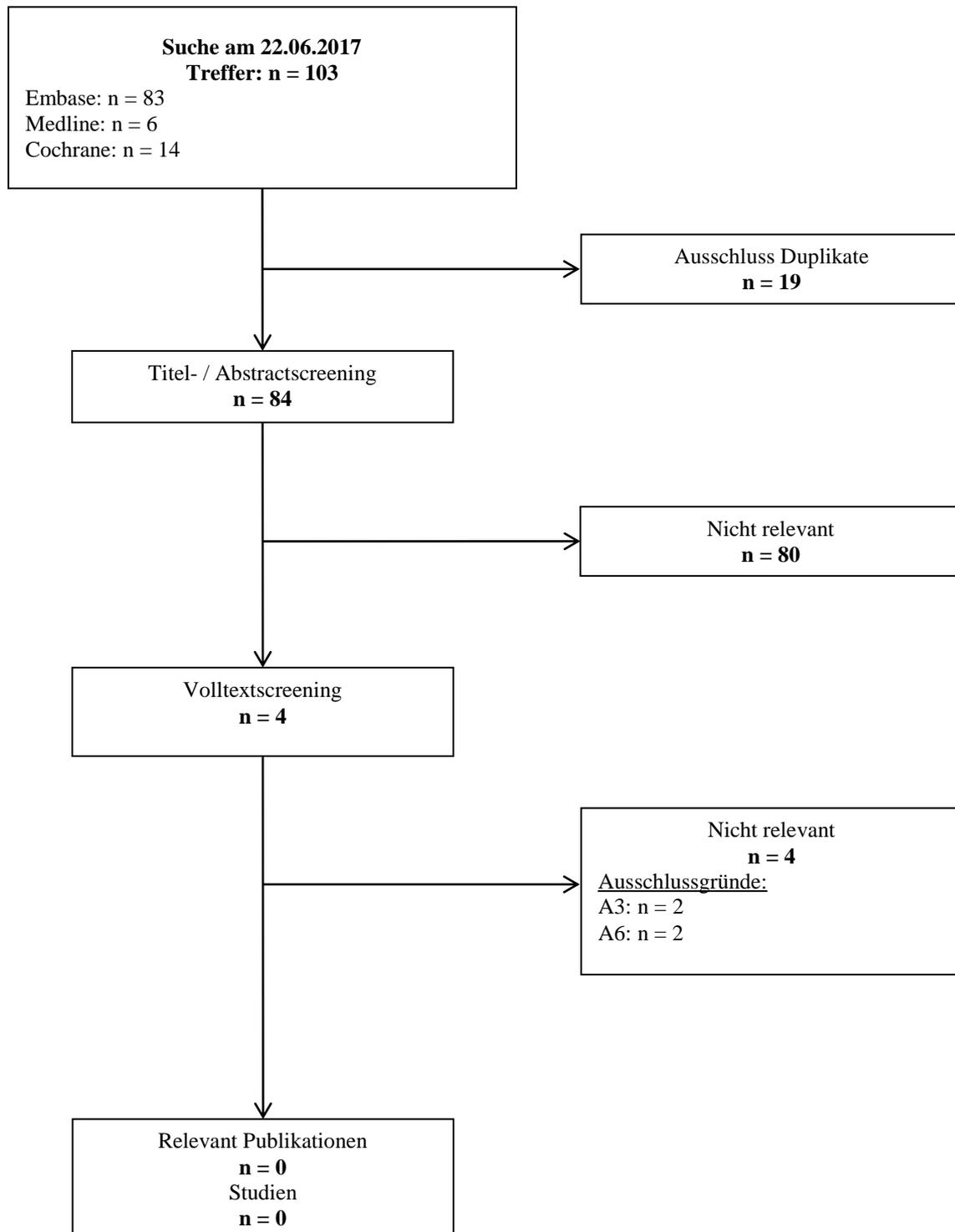


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Publikation identifiziert, die Ergebnisse zum zu bewertenden Arzneimittel enthält und sich potenziell für einen adjustierten indirekten Vergleich eignet.

Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche

Aus Tabelle 4-51 geht hervor, dass für das zu bewertende Arzneimittel eine RCT (M15-594 [CERTAIN-I],) vorliegt, die sich grundsätzlich für einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der entsprechenden zVT eignet.

In Studie M15-594 (CERTAIN-I) wurden Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit G/P oder OBV/PTV/r behandelt. Hierdurch können die Fragestellungen 1.1 und 1.2 adressiert werden.

Es werden daher Suchen nach Studien mit den folgenden zVT durchgeführt (siehe hierzu auch Tabelle 4-10 und Tabelle 4-11):

Genotyp 1:

- Ledipasvir (LDV)/SOF
- OBV/PTV/r+DSV

mit dem Brückenkomparator OBV/PTV/r (12 Wochen)

zVT LDV/SOF (Brückenkomparator OBV/PTV/r)

In der systematischen bibliografischen Literaturrecherche vom 20.06.2017 nach der zVT LDV/SOF wurden nach Ausschluss der Duplikate 378 Treffer identifiziert, die auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-11) überprüft wurden. Abbildung 5 zeigt das Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche.

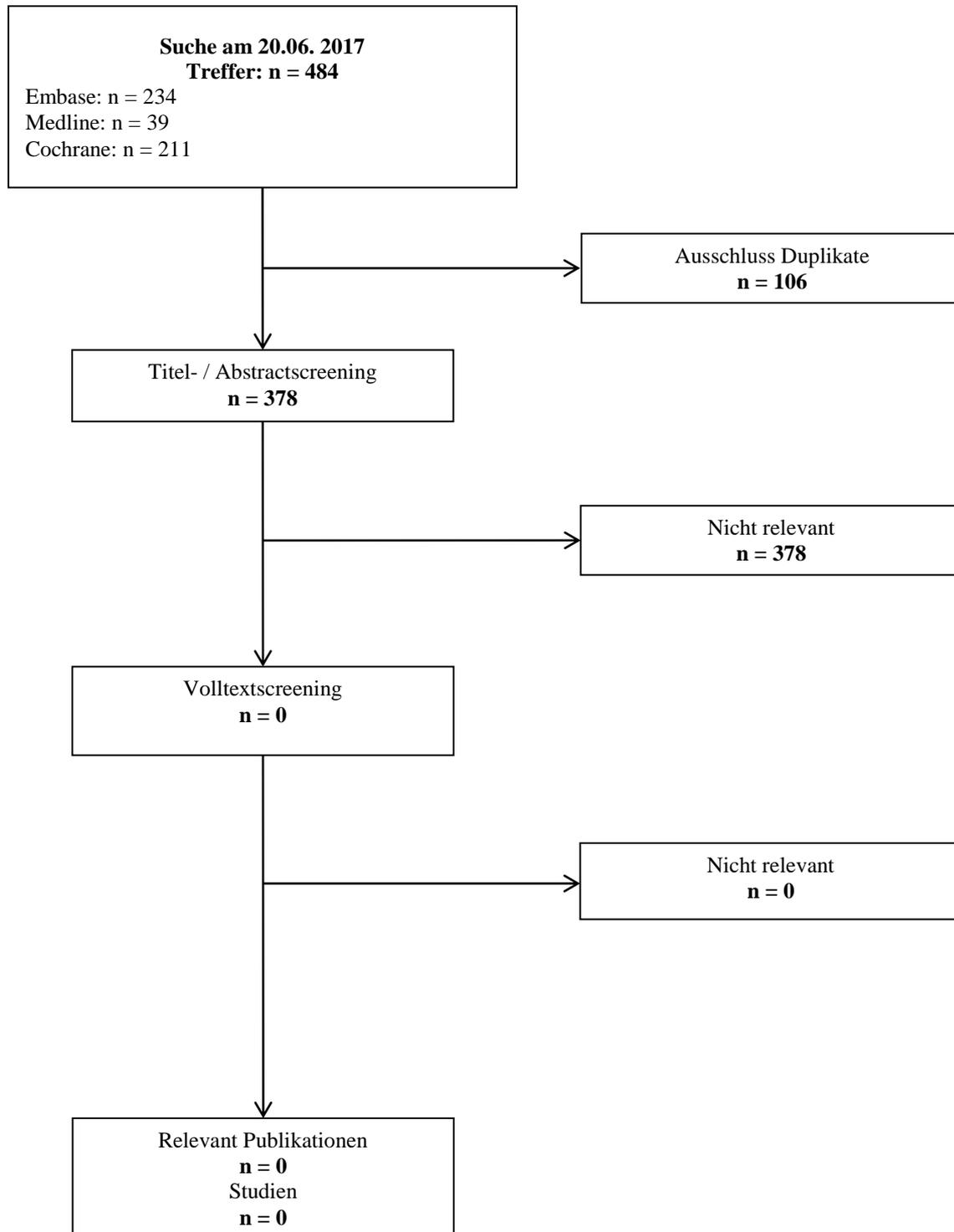


Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zVT LDV/SOF für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Publikation identifiziert, die Ergebnisse zur zVT enthält und sich für einen adjustierten indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel eignet.

zVT OBV/PTV/r+DSV (Brückenkompator OBV/PTV/r)

In der systematischen bibliografischen Literaturrecherche vom 20.06.2017 nach der zVT OBV/PTV/r+DSV wurden nach Ausschluss der Duplikate 331 Treffer identifiziert, die auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-11) überprüft wurden. Abbildung 6 zeigt das Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche.

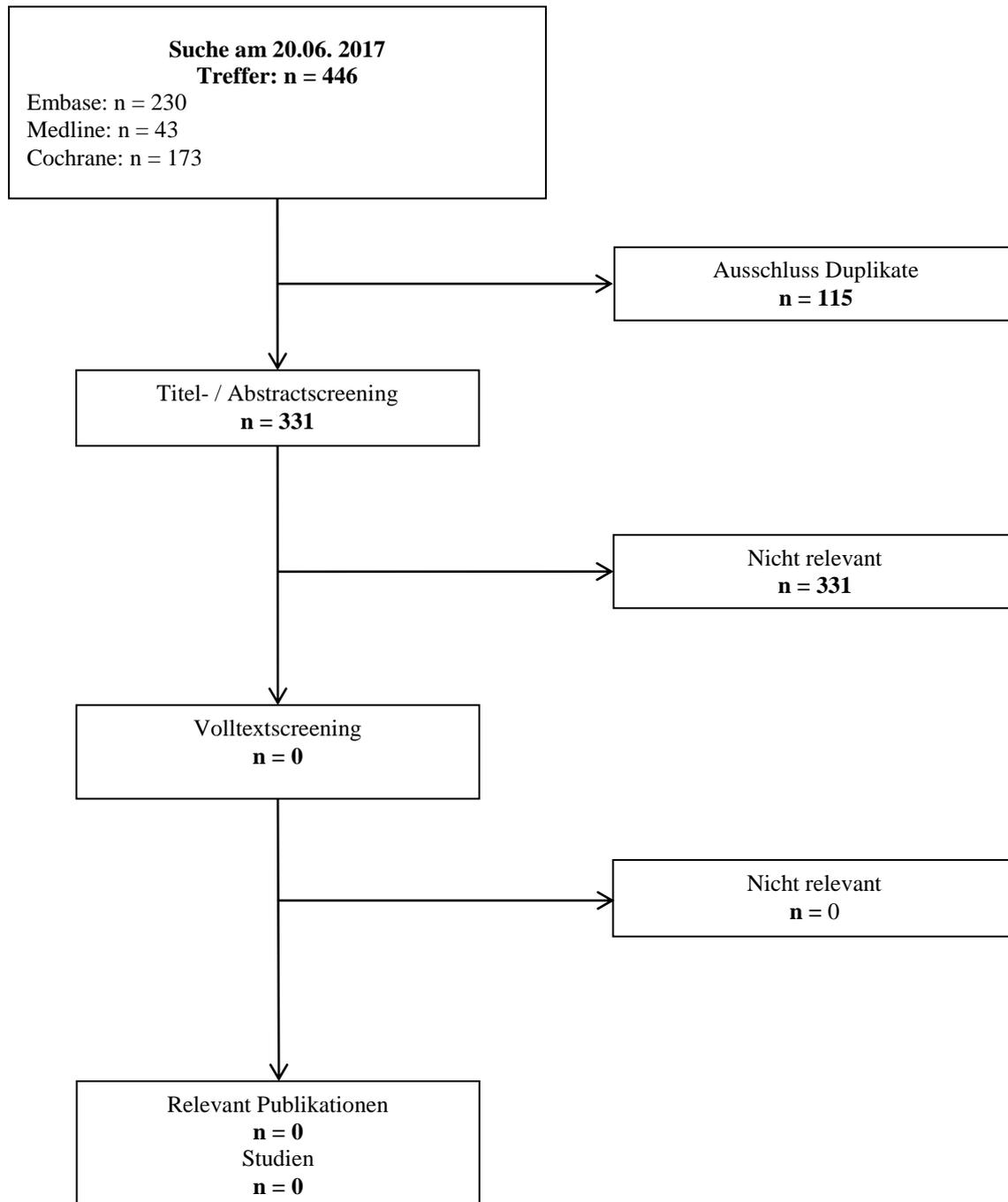


Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zVT OBV/PTV/r+DSV für indirekte Vergleiche

Es wurde keine Publikation identifiziert, die Ergebnisse zur zVT enthält und sich für einen adjustierten indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel eignet.

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern – Studien für indirekte Vergleiche

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 4-47) 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.

Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-49: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

| Studie ^a | Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^b) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend) |
|---|--|---|---|--|
| M15-594 (CERTAIN-I) | clinicaltrials.gov [74] ICTRP [75] | ja | nein | abgeschlossen |
| Abkürzungen: ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform a: Ergebnisse der sich direkt mit der zVT vergleichenden Studie M15-828 (CERTAIN-II) sind bereits in Abschnitt 4.3.1 beschrieben. b: 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 4-49 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.

Die Suche nach relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde am 21.06.2017 durchgeführt. Es wurden nur RCT eingeschlossen, die grundsätzlich für einen adjustierten indirekten Vergleich gegen die zVT geeignet sind

(Tabelle 4-49). In Studie M15-594 (CERTAIN-I) wurden Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose auf zwei Behandlungsarme randomisiert (Fragestellung 1.1 und 1.2).

Es wurden keine weiteren Studien identifiziert, die einen indirekten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels gegen die zVT erlauben. Ergebnisse der sich direkt mit der zVT vergleichenden Studie M15-828 (CERTAIN-II) sind bereits in Abschnitt 4.3.1 beschrieben.

Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche

Aus Tabelle 4-51 geht hervor, dass für das zu bewertende Arzneimittel eine RCT (M15-594 [CERTAIN-I]) vorliegt, die sich grundsätzlich für einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der entsprechenden zVT eignet.

In Studie M15-594 (CERTAIN-I) wurden Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose mit G/P oder OBV/PTV/r behandelt. Hierdurch können die Fragestellungen 1.1 und 1.2 adressiert werden.

Es werden daher Suchen nach Studien mit den folgenden zVT durchgeführt (siehe hierzu auch Tabelle 4-10 und Tabelle 4-11):

Genotyp 1:

- LDV/SOF
- OBV/PTV/r+DSV

mit dem Brückenkomparator OBV/PTV/r (12 Wochen)

Tabelle 4-50: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit der zVT für indirekte Vergleiche

| 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) |
|---|--|---|---|--|
| zVT LDV/SOF (Brückenkomparator OBV/PTV/r) | | | | |
| - | | | | |
| zVT OBV/PTV/r+DSV (Brückenkomparator OBV/PTV/r) | | | | |
| - | | | | |
| Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; LDV: Ledipasvir; OBV/PTV/r: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; VEL: Velpatasvir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie 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 4-50 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.

Die Suchen nach relevanten Studien mit der jeweiligen zVT wurden am 20.06.2017 durchgeführt. Es wurden keine Studien mit der zVT identifiziert, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel eignen.

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und RCT mit der zVT – Studien für indirekte Vergleiche

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 Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-51: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder der zVT für indirekte Vergleiche

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen ^a | | |
|---|---|---|---------------------------|----------------------------------|---|-------------------------------|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie ^b (ja/nein) | Studie Dritter (ja/ nein) | Studienbericht (ja/nein [Zitat]) | Register-eintrag ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation (ja/nein [Zitat]) |
| HCV-GT1-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.1 und 1.2) | | | | | | |
| <i>RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche</i> | | | | | | |
| M15-594 (CERTAIN-I) | nein | ja | nein | ja [76] | ja clinicaltrials.gov [74] ICTRP [75] | nein |
| <i>RCT mit der zVT LDV/SOF (Brückenkompator OBV/PTV/r) für indirekte Vergleiche</i> | | | | | | |
| - | | | | | | |
| <i>RCT mit der zVT OBV/PTV/r+DSV (Brückenkompator OBV/PTV/r)</i> | | | | | | |
| - | | | | | | |
| Abkürzungen: DSV: Dasabuvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; OBV/PTV/r: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) 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. | | | | | | |

Für das zu bewertende Arzneimittel G/P wurde eine RCT identifiziert (M15-594 [CERTAIN-I]), die sich grundsätzlich für einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der zVT eignet. Bei der Suche nach RCT mit der jeweiligen zVT konnten jedoch keine Studien identifiziert werden, die sich für einen adjustierten indirekten Vergleich geeignet hätten. Folglich konnte kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden.

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.

Es wurde keine RCT mit der zVT identifiziert, die einen indirekten Vergleich anhand der RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel M15-594 (CERTAIN-I) erlauben. In den folgenden Abschnitten zur Darstellung von indirekten Vergleichen werden daher keine Daten dargestellt. Die Ergebnisse der Studienarme mit dem zu bewertenden Arzneimittel G/P der RCT M15-594 (CERTAIN-I) werden in Abschnitt 4.3.2.3 präsentiert.

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 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

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 4-53: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

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 4-54: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| | |

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 4-55: 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> | <hoch / niedrig> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> | <hoch / niedrig> |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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 4-56: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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 4.3.1.3.1.3.

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 4-57: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

| Studie | Zeitliche Parallelität der Gruppen | Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|------------|------------------------------------|--|----------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | |
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> |

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 4-58: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| | |

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-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 4-59: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|------------|--------------------------------|--|--|----------------------------|
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein> |
| | | | | |
| | | | | |

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 4.3.1.3.1.3.

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 – weitere Untersuchungen

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 4-60: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT und weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie ^a | Zulassungsstudie (ja/nein) ^b | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ^c | Therapiearme |
|-------------------------|---|-------------------|--|-------------------------------|--|
| M13-594 (ENDURANCE-III) | ja | ja | abgeschlossen | 8 Wochen bzw. 12 Wochen | Therapienaive Patienten mit HCV-GT3-Infektion ohne Zirrhose Arm A: G/P (300 mg/120 mg) (12 Wochen) Arm B: SOF (400 mg)+DCV (60 mg) (12 Wochen) Arm C: G/P (300 mg/120 mg) (8 Wochen) |

| Studie ^a | Zulassungsstudie (ja/nein) ^b | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ^c | Therapiearme |
|----------------------|---|-------------------|--|---------------------------|--|
| M15-594 (CERTAIN-I) | nein | ja | abgeschlossen | 8 Wochen bzw. 12 Wochen | <p>Therapienaive oder vorbehandelte (mit DAA) Patienten mit HCV-Infektion (GT1-6) ohne oder mit kompensierter Zirrhose</p> <p><u>Substudie 1:</u></p> <p>Arm A: G/P (300 mg/120 mg)(Patienten mit GT1-Infektion, ohne Zirrhose, 8 Wochen)</p> <p>Arm B: OBV/PTV/r (25 mg/150 mg/100 mg) (Patienten mit GT1-Infektion ohne Zirrhose, 12 Wochen)</p> <p><u>Substudie 2:</u></p> <p>Arm C: G/P (300 mg/120 mg) (Patienten mit GT1-GT6-Infektion mit oder ohne Zirrhose,12 Wochen)</p> <p>Arm D: G/P (300 mg/120 mg) (Patienten mit GT1-oder GT2-Infektion ohne Zirrhose und mit Nierenfunktionsstörung, 8 Wochen)</p> |
| M15-828 (CERTAIN-II) | nein | ja | abgeschlossen | 8 Wochen bzw. 12 Wochen | <p>GT2-Patienten nicht mit DAA vorbehandelt, ohne Zirrhose</p> <p>Arm A: G/P (300 mg/120 mg) (8 Wochen)</p> <p>Arm B: SOF (400 mg)+RBV (600 mg-1.000 mg) (12 Wochen)</p> |

| Studie ^a | Zulassungsstudie (ja/nein) ^b | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ^c | Therapiearme |
|-------------------------|---|-------------------|--|---------------------------|---|
| M13-590 (ENDURANCE-I) | ja | ja | abgeschlossen | 8 Wochen bzw. 12 Wochen | Therapienaive oder vorbehandelte Patienten mit HCV-GT1-Infektion ohne Zirrhose Arm A: G/P (300 mg/120 mg) (12 Wochen) Arm B: G/P (300 mg/120 mg) (8 Wochen) |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | nein | ja | laufend | 12 Wochen | Therapienaive Patienten mit GT1-GT6-Infektion oder vorbehandelte Patienten mit HCV-GT1-, GT2-, GT4-, GT5-, GT6-Infektion ohne Zirrhose nach Leber- oder Nierentransplantation Arm A: G/P (300 mg/120 mg) (12 Wochen) |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | ja | ja | abgeschlossen | 12 Wochen | Therapienaive oder vorbehandelte Patienten mit HCV-GT1-, GT2-, GT4-, GT5- oder GT6-Infektion mit kompensierter Zirrhose Arm A: G/P (300 mg/120 mg) (12 Wochen) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | nein | ja | laufend | 8 Wochen bzw. 12 Wochen | Therapienaive oder vorbehandelte Patienten mit HCV-GT1-GT6-Infektion mit HIV-Koinfektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose Arm A: G/P (300 mg/120 mg) (ohne Zirrhose, 8 Wochen) Arm B: G/P (300 mg/120 mg) (mit kompensierter Zirrhose, 12 Wochen) |

| Studie ^a | Zulassungsstudie (ja/nein) ^b | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ^c | Therapiearme |
|-----------------------|---|-------------------|--|---|--|
| M14-867 (SURVEYOR-I) | ja | ja | abgeschlossen | 8 Wochen bzw. 12 Wochen | <p>Therapienaive und vorbehandelte Patienten mit chronischer HCV-Genotyp-1, -4, -5 oder -6-Infektion mit kompensierter Zirrhose (nur GT1) oder ohne Zirrhose (alle GT)</p> <p><u>Teil 1:</u> Arm A: G/P (200 mg/120 mg) (GT1 ohne Zirrhose, 12 Wochen) Arm B: G/P (200 mg/40 mg) (GT1 ohne Zirrhose, 12 Wochen)</p> <p><u>Teil 2</u> Arm F: G/P (200 mg/120 mg) (GT1 mit kompensierter Zirrhose, 12 Wochen) Arm I: G/P (300 mg/120 mg) (GT4, GT5, GT6 ohne Zirrhose, 12 Wochen) Arm K: G/P (300 mg/120 mg) (GT1 ohne Zirrhose, 8 Wochen)</p> |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | ja | ja | abgeschlossen | 8 Wochen, 12 Wochen bzw. 16 Wochen | <p>Therapienaive oder vorbehandelte Patienten mit HCV-GT2-, GT3-, GT4-, GT5- oder GT6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose</p> <p><u>Teil 1:</u> Arm A: G/P (300 mg/120 mg) (GT2 ohne Zirrhose, 12 Wochen) Arm B: G/P (200 mg/120 mg) (GT2 ohne Zirrhose, 12 Wochen) Arm C: G/P (200 mg/120 mg)+ RBV (1.000 mg-1.200 mg) (GT2 ohne Zirrhose, 12 Wochen) Arm D:</p> |

| Studie ^a | Zulassungsstudie (ja/nein) ^b | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ^c | Therapiearme |
|---------------------|---|-------------------|--|---------------------------|--|
| | | | | | <p>G/P (300 mg/120 mg) (GT3 ohne Zirrhose, 12 Wochen) Arm E: G/P (200 mg/120 mg) (GT3 ohne Zirrhose, 12 Wochen) Arm F: G/P (200 mg/120 mg)+ RBV (1.000 mg-1.200 mg) (GT3 ohne Zirrhose, 12 Wochen) Arm G: G/P (200 mg/40 mg) (GT3 ohne Zirrhose, 12 Wochen) <u>Teil 2</u> Arm J: G/P (300 mg/120 mg) (GT2 mit kompensierter Zirrhose, 8 Wochen) Arm L: G/P (300 mg/120 mg) (therapienaiver GT3 ohne Zirrhose, 8 Wochen/ vorbehandelter GT3 ohne Zirrhose, 12 Wochen) Arm O: G/P (300 mg/120 mg) (GT3 mit kompensierter Zirrhose, 12 Wochen) Arm P: G/P (300 mg/120 mg)+ RBV (800 mg) (GT3 mit kompensierter Zirrhose, 12 Wochen) <u>Teil 3:</u> Arm Q: G/P (300 mg/120 mg) (vorbehandelter GT3 mit kompensierter Zirrhose oder therapienaiver GT3 mit kompensierter Zirrhose, 12 Wochen) Arm R: G/P (300 mg/120 mg) (vorbehandelter GT3 mit oder ohne Zirrhose, 16 Wochen) <u>Teil 4:</u> Arm S:</p> |

| Studie ^a | Zulassungsstudie (ja/nein) ^b | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ^c | Therapiearme |
|----------------------------|---|-------------------|--|--|---|
| | | | | | G/P (300 mg/120 mg) (GT2, GT4, GT5, GT6 ohne Zirrhose, 8 Wochen) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | ja | ja | abgeschlossen | 12 Wochen | Therapienaive oder vorbehandelte Patienten mit HCV-GT1-6-Infektion mit Nierenfunktionsstörung ohne oder mit kompensierter Zirrhose Arm A: G/P (300 mg/120 mg) (12 Wochen) |
| M16-126 | nein | ja | laufend | 8 Wochen bzw. 12 Wochen | Therapienaive oder vorbehandelte Patienten mit HCV-GT5- oder GT6- Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose Arm A: G/P (300 mg/120 mg) (ohne Zirrhose, 8 Wochen) Arm B: G/P (300 mg/120 mg) (mit kompensierter Zirrhose, 12 Wochen) |
| M16-127 (EXPEDITION-V) | nein | ja | laufend | 8 Wochen bzw. 12 Wochen bzw. 16 Wochen | Therapienaive oder vorbehandelte Patienten mit HCV-GT1-GT6- Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose und Nierenfunktionsstörung Arm A: G/P (300 mg/120 mg) (GT1-GT6 ohne Zirrhose, 8 Wochen) Arm B: G/P (300 mg/120 mg) (GT1-GT6 mit kompensierter Zirrhose, 12 Wochen) Arm C: G/P (300 mg/120 mg) (GT3 mit oder ohne Zirrhose, 16 Wochen) |

| Studie ^a | Zulassungsstudie (ja/nein) ^b | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ^c | Therapiearme |
|---------------------|---|-------------------|--|--------------------------------|---|
| B16-439 | nein | nein ^d | laufend | 12 Wochen bzw. 16 Wochen | Vorbehandelte Patienten mit HCV-GT1-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose Arm A: G/P (300 mg/120 mg) (ohne Zirrhose, 12 Wochen) Arm B: G/P (300 mg/120 mg) (ohne Zirrhose, 16 Wochen) Arm C: G/P (300 mg/120 mg)+ RBV (1.000 mg-1.200 mg) (mit kompensierter Zirrhose, 12 Wochen) Arm D: G/P (300 mg/120 mg) (mit kompensierter Zirrhose, 16 Wochen) |
| M16-133 | nein | ja | laufend | 8 Wochen | Therapienaive Patienten mit HCV-GT1-GT6-Infektion ohne Zirrhose Arm A: G/P (300 mg/120 mg) (8 Wochen) |
| M16-156 | nein | ja | laufend | 8 Wochen bzw. 12 Wochen | Therapienaive Patienten mit HCV-GT1-GT6-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose Arm A: G/P (300 mg/120 mg) (8 Wochen) Arm B: G/P (300 mg/120 mg) (12 Wochen) |

Abkürzungen: DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; DCV: Daclatasvir; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; OBV/PTV/r: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir

a: Die Liste enthält nur Studien, in denen G/P nach deutscher Fachinformation eingesetzt wurde. Damit entfällt eine Darstellung der Studie M13-583 (ENDURANCE-IV), M16-135 und ENDURANCE-II, da die Behandlungsdauer nicht fachinformationskonform war.

b: Der Status zur Zulassungsstudie bezieht auf den europäischen Zulassungsprozess.

c: Es ist die Behandlungsdauer angegeben.

d: Collaborator

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-60 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.

Tabelle 4-60 enthält RCT des pharmazeutischen Unternehmers mit dem zu bewertenden Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Angaben bilden den Informationsstand zum 18.07.2017 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-60 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-61: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT und weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|---------------------------|--|
| M15-828 (CERTAIN-II) | Direkt mit der zVT vergleichende Studie. Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.1 beschrieben. |
| M16-126 | Laufende Studie. Es liegen keine Ergebnisse vor. |
| M16-127 (EXPEDITION-V) | Laufende Studie. Es liegen keine Ergebnisse vor. |
| B16-439 | Laufende Studie. Es liegen keine Ergebnisse vor. |
| M16-133 | Laufende Studie. Es liegen keine Ergebnisse vor. |
| M16-156 | Laufende Studie. Es liegen keine Ergebnisse vor. |

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen

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.

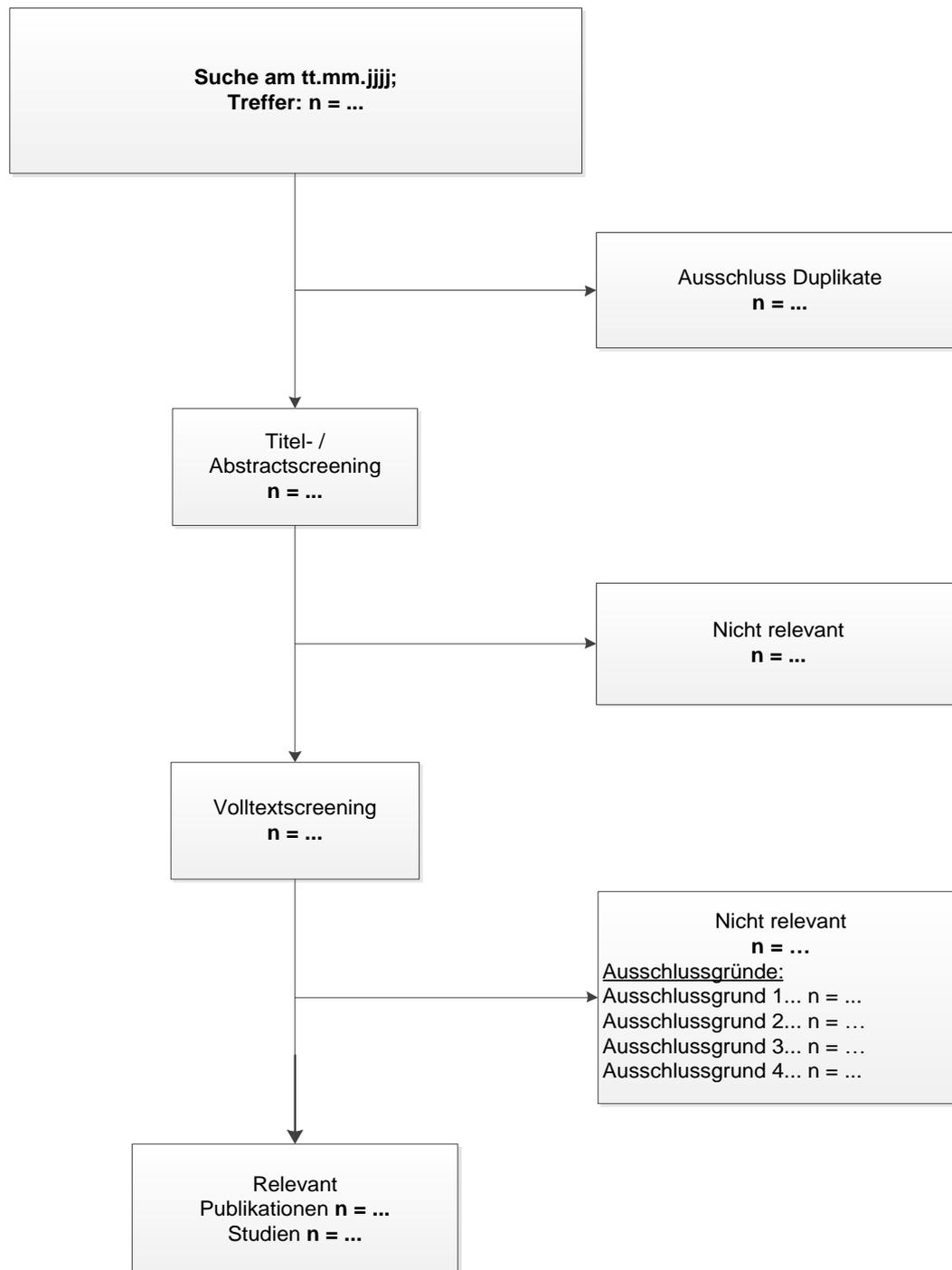


Abbildung 7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT und weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der systematischen bibliografischen Literaturrecherche vom 22.06.2017 nach RCT und weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel G/P wurden nach Ausschluss der Duplikate 84 Treffer identifiziert, die auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-10) überprüft wurden. Abbildung 8 zeigt das Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche.

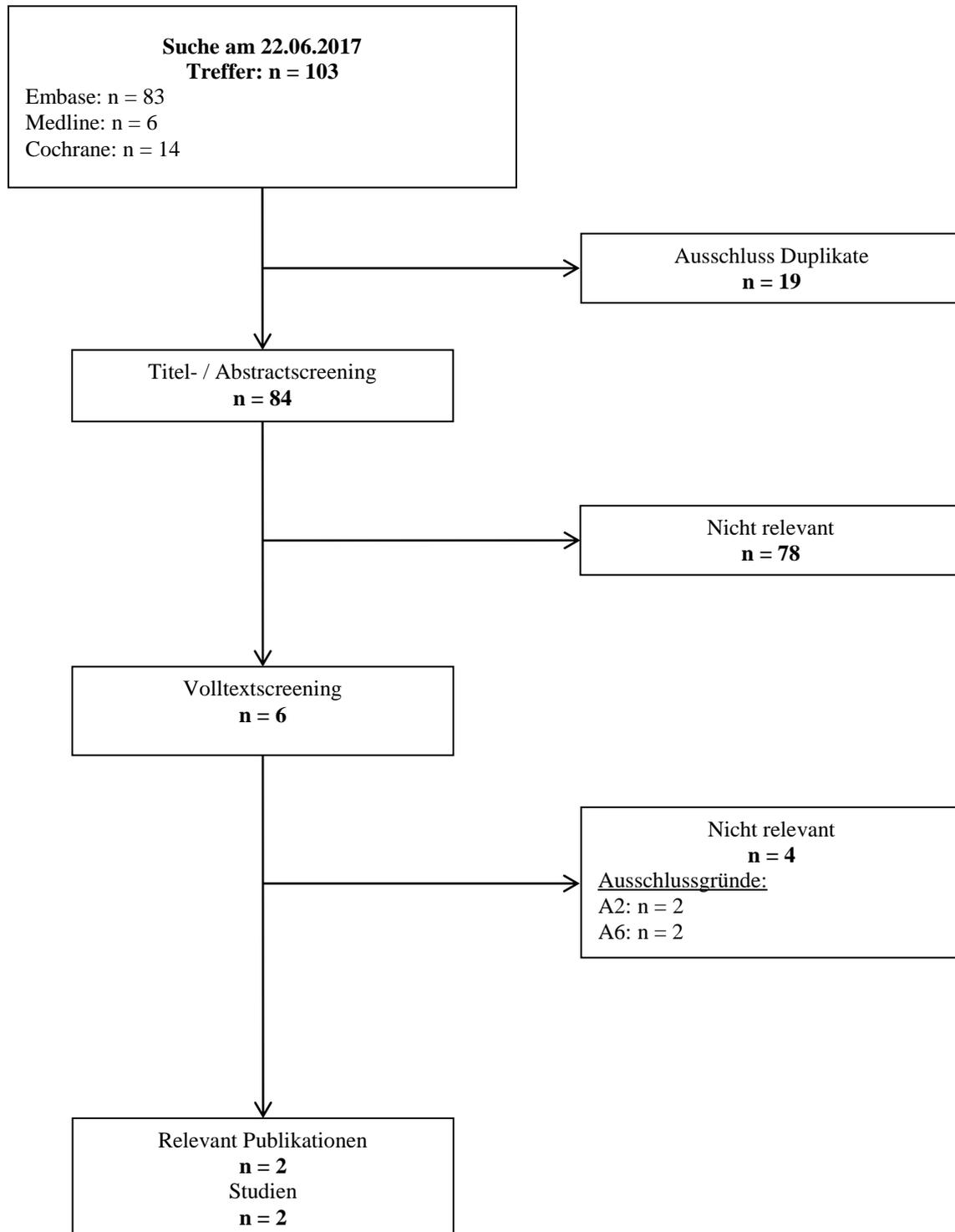


Abbildung 8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT und weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden zwei Publikationen identifiziert, die Ergebnisse für das zu bewertende Arzneimittel enthalten [77, 78]. In beiden Publikation sind Daten zu den zwei Studien M14-867 (SURVEYOR-I) und M14-868 (SURVEYOR-II) enthalten.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen

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 4-60) 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.

Tabelle 4-62: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT und weitere Untersuchungen 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) |
|----------------------------|--|---|---|--|
| M14-867 (SURVEYOR-I) | clinicaltrials.gov [79] EU-CTR [80] WHO-ICTRP [81] | ja | ja | abgeschlossen |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | clinicaltrials.gov [82] EU-CTR [83] WHO-ICTRP [84] | ja | ja | abgeschlossen |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | clinicaltrials.gov [85] EU-CTR [86] WHO-ICTRP [87] PharmNet.Bund [88] | ja | nein | abgeschlossen |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | clinicaltrials.gov [89] EU-CTR [90] WHO-ICTRP [91] PharmNet.Bund [92] | ja | nein | abgeschlossen |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | clinicaltrials.gov [93] EU-CTR [94] WHO-ICTRP [95] | ja | nein | laufend |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | clinicaltrials.gov [96] EU-CTR [97] WHO-ICTRP [98] PharmNet.Bund [99] | ja | nein | abgeschlossen |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | clinicaltrials.gov [100] EU-CTR [101] WHO-ICTRP [102] PharmNet.Bund [103] | ja | nein | laufend |

| 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) |
|----------------------------|--|---|---|--|
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | clinicaltrials.gov [104] EU-CTR [105] WHO-ICTRP [106] | ja | nein | abgeschlossen |
| M15-594 (CERTAIN-I) | clinicaltrials.gov [74] WHO-ICTRP [75] | ja | nein | abgeschlossen |

Abkürzungen: EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization

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 4-62 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.

Die Suche nach RCT sowie weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde am 21.06.2017 durchgeführt. Es wurden Studien eingeschlossen, die mindestens einen Studienarm mit der zulassungskonformen Dosierung und Behandlungsdauer von G/P enthalten.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: RCT und weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

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 Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige

Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-63: Studienpool – RCT und weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen ^a | | |
|---------------------------------------|---|---|--------------------------|----------------------------------|--|-------------------------------|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie ^b (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienbericht (ja/nein [Zitat]) | Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation (ja/nein [Zitat]) |
| RCT und weitere Untersuchungen | | | | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | ja | ja | nein | ja [107] | ja clinicaltrials.gov [79] EU-CTR [80] WHO-ICTRP [81] | ja [77] |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | ja | ja | nein | ja [108] | ja clinicaltrials.gov [82] EU-CTR [83] WHO-ICTRP [84] | ja [77] |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | ja | ja | nein | ja [109] | ja clinicaltrials.gov [85] EU-CTR [86] WHO-ICTRP [87] PharmNet.Bund [88] | nein |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | ja | ja | nein | ja [110] | ja clinicaltrials.gov [89] EU-CTR [90] WHO-ICTRP [91] PharmNet.Bund [92] | nein |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | nein | ja | nein | ja [111] | ja clinicaltrials.gov [93] EU-CTR [94] WHO-ICTRP [95] | nein |

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen ^a | | |
|-------------------------|---|---|--------------------------|----------------------------------|--|-------------------------------|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie ^b (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienbericht (ja/nein [Zitat]) | Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation (ja/nein [Zitat]) |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | ja | ja | nein | ja [112] | ja clinicaltrials.gov [96] EU-CTR [97] WHO-ICTRP [98] PharmNet.Bund [99] | nein |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | nein | ja | nein | ja [113] | ja clinicaltrials.gov [100] EU-CTR [101] WHO-ICTRP [102] PharmNet.Bund [103] | nein |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | ja | ja | nein | ja [114] | ja clinicaltrials.gov [104] EU-CTR [105] WHO-ICTRP [106] | nein |
| M15-594 (CERTAIN-I) | nein | ja | nein | ja [76] | ja clinicaltrials.gov [74] WHO-ICTRP [75] | nein |

Abkürzungen: EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization

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.

Die in Tabelle 4-64 enthaltenen Studien erfüllen die in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien für die dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4-64: Studienpool – RCT und weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel pro Fragestellung

| |
|--|
| Fragestellung |
| Studienpool |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> |
| M14-867 (SURVEYOR-I) |
| M13-590 (ENDURANCE-I) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) |
| M15-594 (CERTAIN-I) |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörungen) |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> |
| M14-172 (EXPEDITION-I) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) |
| M15-594 (CERTAIN-I) |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> |
| M14-868 (SURVEYOR-II) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörungen) |
| <i>HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2)</i> |
| M14-172 (EXPEDITION-I) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) |
| M15-594 (CERTAIN-I) |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörungen) |
| <i>Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1)</i> |
| M14-868 (SURVEYOR-II) |
| M13-594 (ENDURANCE-III) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) |
| <i>Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2)</i> |
| M14-868 (SURVEYOR-II) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) |
| M15-594 (CERTAIN-I) |
| <i>Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3)</i> |
| M14-868 (SURVEYOR-II) |
| <i>HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1)</i> |
| M14-868 (SURVEYOR-II) |

| |
|--|
| Fragestellung Studienpool |
| M14-730 (EXPEDITION-II) |
| HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 4.2) |
| M14-172 (EXPEDITION-I) M14-730 (EXPEDITION-II) M15-462 (EXPEDITION-IV) |
| HCV-GT5/6-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 5.1) |
| M14-868 (SURVEYOR-II) M14-730 (EXPEDITION-II) |
| HCV-GT5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 5.2) |
| M14-172 (EXPEDITION-I) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) |
| M13-596 (MAGELLAN-II) |

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 4-65: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT und weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|-------------------------|---|--|--|---|--|---|
| M14-867 (SURVEYOR-I) | Offene, multizentrische Phase-II-Studie | Therapienaive und vorbehandelte Erwachsene (18- 70 Jahre) mit chronischer HCV- Genotyp-1, -4, -5 oder -6-Infektion mit kompensierter Zirrhose (nur GT1) oder ohne Zirrhose (alle GT) | <u>Genotyp 1</u> Arm A: G/P (200 mg/120 mg) QD für 12 Wochen (n=40) ^a Arm B: G/P (200 mg/40 mg) QD für 12 Wochen (n=39) Arm K: G/P (300 mg/120 mg) QD für 8 Wochen (n=34) Arm F: G/P (200 mg/120 mg) QD für 12 Wochen (n=27) <u>Genotyp 4, 5 und 6:</u> Arm I: G/P (300 mg/120 mg) QD für 12 Wochen (n=32) | Screening: 42 Tage Behandlung: 8-12 Wochen Follow-up: 24 Wochen | International <u>Studiendauer:</u> 08/2014 – 02/2016 | <u>Primärer Endpunkt:</u> SVR ₁₂ (<LLOQ) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • SF-36 • FSS • EQ-5D-5L • UE |

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

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|--------------------------|--|---|--|---|---|---|
| M14-868 (SURVEYOR-II) | Randomisierte, offene multizentrische Phase-II/III- Studie | Therapienaive und vorbehandelte Erwachsene (18-70 Jahre) mit chronischer HCV- Infektion vom Genotyp 2 bis 6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose | Arm A: G/P (300 mg/120 mg) QD für 12 Wochen Arm B: G/P (200 mg/120 mg) QD für 12 Wochen Arm C: G/P (200 mg/120 mg) QD+RBV 1.000/ 1.200 mg BID für 12 Wochen Arm D: G/P (300 mg/120 mg) QD für 12 Wochen Arm E: G/P (200 mg/120 mg) QD für 12 Wochen Arm F: G/P (200 mg/120 mg) QD +RBV 1.000/ 1.200 mg BID für 12 Wochen Arm G: G/P (200 mg/40 mg) QD für 12 Wochen Arm J: G/P (300 mg/120 mg) | Screening: 42 Tage Behandlung: 8-16 Wochen Follow-up: 24 Wochen | International; <u>Studiendauer:</u> 09/2014-10/2016 | <u>Primärer Endpunkt:</u> SVR ₁₂ (<LLOQ) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • SF-36 • FSS • EQ-5D-5L • UE |

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

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte | |
|--------------------------|--|--|---|---|---|---|--|
| | | | QD für 12 Wochen Arm L: G/P (300 mg/120 mg) QD für 8 bzw. 12 Wochen Arm O: G/P (300 mg/120 mg) QD für 12 Wochen Arm P: G/P (300 mg/120 mg)+ RBV 800 mg QD für 12 Wochen Arm Q: G/P (300 mg/120 mg) QD für 12 Wochen Arm R: G/P (300 mg/120 mg) QD für 16 Wochen Arm S: G/P (300 mg/120 mg) QD für 8 Wochen | | | | |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | Randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie | Therapienaive und vorbehandelte Erwachsene (mindestens 18 Jahre) mit chronischer | Arm A: G/P (300 mg/120 mg) QD für 12 Wochen Arm B: G/P (300 mg/120 mg) | Screening: 35 Tage Behandlung: 8-12 Wochen Follow-up: 24 Wochen | International; <u>Studiendauer:</u> 10/2015 - 09/2016 | <u>Primärer Endpunkt:</u> SVR ₁₂ (<LLOQ) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> | |

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

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|----------------------------|--|---|--|---|---|--|
| | <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/offen, parallel/cross- over etc.> | <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | | <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | | |
| | | HCV-Genotyp-1- Infektion ohne oder mit HCV-HIV-Ko- Infektion ohne kompensierter Zirrhose | QD für 8 Wochen | | | <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D-3L • UE |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | Randomisierte, offene, aktiv kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie | Therapienaive Erwachsene (mindestens 18 Jahre) mit chronischer HCV-Genotyp-3- Infektion ohne Zirrhose | Arm A: G/P (300 mg/120 mg) QD für 12 Wochen Arm B: SOF 400 mg+DCV 60 mg QD für 12 Wochen Arm C: G/P (300 mg/120 mg) QD für 8 Wochen | Screening: 42 Tage Behandlung: 8-12 Wochen Follow-up: 24 Wochen | International; <u>Studiendauer:</u> 12/2015 - 10/2016 | <u>Primäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • SVR₁₂ (<LLOQ) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • SF-36 • FSS • EQ-5D-3L • UE |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | Einarmige, offene, multizentrische Phase-III-Studie | Therapienaive und vorbehandelte Erwachsene (mindestens 18 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 bis 6 (GT 3 nur therapienaiv) mit Leber- oder Nierentransplantation ohne Zirrhose | G/P (300 mg/120 mg) QD für 12 Wochen | Screening: 42 Tage Behandlung 12 Wochen Follow-up: 24 Wochen | International; <u>Studiendauer:</u> 04/2016 – 04/2017 | <u>Primärer Endpunkt:</u> SVR ₁₂ (<LLOQ) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • SF-36 • FSS • EQ-5D-3L • UE |

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

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|----------------------------|---|--|---|---|---|---|
| M14-172 (EXPEDITION-I) | Einarmige, multizentrische Phase-III-Studie | Therapienaive und vorbehandelte Erwachsene (mindestens 18 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 4, 5 oder 6 mit kompensierter Zirrhose | G/P (300 mg/120 mg) QD für 12 Wochen | Screening: 35 Tage Behandlung: 12 Wochen Follow-up: 24 Wochen | International; <u>Studiendauer:</u> 12/2015 - 10/2016 | <u>Primärer Endpunkt:</u> SVR ₁₂ (<LLOQ) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • SF-36 • FSS • EQ-5D-3L • UE |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | Offene, multizentrische Phase-III-Studie | Therapienaive und vorbehandelte Erwachsene (mindestens 18 Jahre) mit chronischer HIV/HCV- Koinfektion vom Genotyp 1 bis 6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose | Arm A (ohne Zirrhose): G/P (300 mg/120 mg) QD für 8 Wochen Arm B (mit kompensierter Zirrhose): G/P (300 mg/120 mg) QD für 12 Wochen | Screening: 35 Tage Behandlung: 8-12 Wochen Follow-up: 24 Wochen | International; <u>Studiendauer:</u> 05/2016 - 03/2017 | <u>Primärer Endpunkt:</u> SVR ₁₂ (<LLOQ) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • SF-36 • FSS • EQ-5D-3L • UE |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | Offene, multizentrische Phase-III-Studie | Therapienaive und vorbehandelte Erwachsene (mindestens 18 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 bis 6 ohne oder mit kompensierter | G/P (300 mg/120 mg) QD für 12 Wochen | Screening: 35 Tage Behandlung: 12 Wochen Follow-up: 24 Wochen | International; <u>Studiendauer:</u> 12/2015-09/2016 | <u>Primärer Endpunkt:</u> SVR ₁₂ (<LLOQ) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • SF-36 • FSS • EQ-5D-3L |

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

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|--|--|---|---|---|--|---|
| | <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/offen, parallel/cross- over etc.> | <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | | <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | | |
| | | Zirrhose und mit Nierenfunktions- störung | | | | <ul style="list-style-type: none"> • UE |
| M15-594 (CERTAIN-I) | Offene, multizentrische Phase-III-Studie | Therapienaive und vorbehandelte Erwachsene (mindestens 18 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 bis 6 ohne oder mit kompensierter Zirrhose und mit schwerer Nierenfunktions- störung | Arm A: G/P (300 mg/120 mg) QD für 8 Wochen Arm B: OBV/PTV/r für 12 Wochen Arm C: G/P (300 mg/120 mg) QD für 12 Wochen Arm D: G/P (300 mg/120 mg) QD für 8 Wochen bei Patienten mit schwerer Nierenfunktions- störung | Screening: 35 Tage Behandlung: 8-12 Wochen Follow-up: 24 Wochen | Japan <u>Studiendauer:</u> 02/2016-02/2017 | <u>Primärer Endpunkt:</u> SVR ₁₂ (<LLOQ) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • FSS • EQ-5D-3L • UE |
| Abkürzungen: BID: bis in die (zweimal täglich); DCV: Daclatasvir; EQ-5D-3L/-5L: EuroQol 5 Dimensions 3 Level/5 Level; FSS: Fatigue Severity Scale; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: humanes Immundefizienzvirus; LLOQ: Untere Quantifizierbarkeitsgrenze; OBV/PTV/r: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; QD: quaque die (einmal täglich); RBV: Ribavirin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form-36; SOF: Sofosbuvir; SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis a: 40 Patienten wurden der Behandlung zugewiesen, da jedoch 2 Patienten aus Arm I die Behandlung aus Arm A erhalten haben, wurden sie dort berücksichtigt. Es werden nur die Studienarme mit passender Dosierung für G/P dargestellt, sowie Studienarme in die Patienten eingeschlossen wurden. | | | | | | |

Tabelle 4-66: Charakterisierung der Interventionen – RCT und weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 3 | Gruppe 4 | Gruppe 5 |
|--------------------------------------|---|--|--|---|---|
| M14-867 (SURVEYOR-I) ^a | 12 Wochen G/P (200 mg/120 mg) QD bei HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose | 12 Wochen G/P (200 mg/40 mg) QD bei HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose | 12 Wochen G/P (200 mg/120 mg) QD bei HCV-GT1- Patienten mit kompensierter Zirrhose | 12 Wochen G/P (300 mg/120 mg) QD bei HCV-GT4/5/6-Patienten ohne Zirrhose | 8 Wochen (300 mg/120 mg) QD bei HCV-GT1- Patienten ohne Zirrhose |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe 1: 12 Wochen G/P (200 mg/120 mg) QD bei HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose • Gruppe 2: 12 Wochen G/P (200 mg/120 mg) QD bei HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose • Gruppe 3: 12 Wochen G/P (200 mg/120 mg)+RBV 1.000/1.200 mg QD bei HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose • Gruppe 4: 12 Wochen G/P (300 mg/120 mg) QD bei therapienaiven und vorbehandelten HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose • Gruppe 5: 12 Wochen G/P (200 mg/120 mg) QD bei therapienaiven und vorbehandelten HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose • Gruppe 6: 12 Wochen G/P (200 mg/120 mg)+RBV 1.000/1.200 mg QD bei therapienaiven und vorbehandelten HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose • Gruppe 7: 12 Wochen G/P (200 mg/40 mg) QD bei therapienaiven und vorbehandelten HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose • Gruppe 8: 8 Wochen G/P (300 mg/120 mg) QD bei HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose • Gruppe 9: 8 oder 12 Wochen G/P (300 mg/120 mg) QD bei therapienaiven und vorbehandelten HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose • Gruppe 10: 12 Wochen G/P (300 mg/120 mg) QD bei therapienaiven HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose • Gruppe 11: 12 Wochen G/P (300 mg/120 mg)+RBV 800 mg QD bei therapienaiven HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose • Gruppe 12: 12 Wochen G/P (300 mg/120 mg) bei therapienaiven und vorbehandelten HCV-GT3-Patienten mit oder ohne Zirrhose • Gruppe 13: 16 Wochen G/P (300 mg/120 mg) bei vorbehandelten HCV-GT3-Patienten mit oder ohne Zirrhose • Gruppe 14: 8 Wochen G/P (300 mg/120 mg) QD bei HCV-GT2/4/5/6-Patienten ohne Zirrhose | | | | |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 12 Wochen G/P (300 mg/120 mg) QD bei HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose | 8 Wochen G/P (300 mg/120 mg) QD bei HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose | | | |

| Studie | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 3 | Gruppe 4 | Gruppe 5 |
|----------------------------|--|--|---|-----------------|-----------------|
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 12 Wochen G/P (300 mg/120 mg) QD bei therapienaiven HCV- GT3-Patienten ohne Zirrhose | 12 Wochen SOF 400 mg+ DCV 60 mg QD bei therapienaiven HCV- GT3-Patienten ohne Zirrhose | 8 Wochen G/P (300mg/120 mg) QD bei therapienaiven HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose | | |
| M13-583 (ENDURANCE-IV) | 12 Wochen G/P (300 mg/120 mg) QD bei HCV-GT4/5/6- Patienten ohne Zirrhose | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 12 Wochen G/P (300 mg/120 mg) QD bei HCV-GT1-6- Patienten ohne Zirrhose | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 12 Wochen G/P (300 mg/120 mg) QD bei HCV-GT1/2/4/5/6- Patienten mit kompensierter Zirrhose | | | | |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 8 Wochen G/P (300 mg/120 mg) QD bei HCV-GT1-6- Patienten ohne Zirrhose | 12 Wochen G/P (300 mg/120 mg) QD bei HCV-GT1-6-Patienten mit kompensierter Zirrhose | | | |

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

| Studie | Gruppe 1 | Gruppe 2 | Gruppe 3 | Gruppe 4 | Gruppe 5 |
|--|--|--|---|--|--|
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 12 Wochen G/P (300 mg/120 mg) | | | | |
| | bei HCV-GT1-6-Patienten mit oder ohne Zirrrose | | | | |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 8 Wochen G/P (300 mg/120 mg) | 12 Wochen OBV 25 mg/ PTV 150 mg/r 100 mg QD | 12 Wochen G/P (300 mg/120 mg) QD | 12 Wochen G/P (300 mg/120 mg) QD | 8 Wochen G/P (300 mg/120 mg) |
| | bei HCV-GT1-Patienten ohne Zirrrose | bei HCV-GT1-Patienten ohne Zirrrose | bei HCV-GT1-6- Patienten mit oder ohne Zirrrose | bei HCV-GT1/2-Patienten mit oder ohne Zirrrose mit schwerer Nierenfunktionsstörung | bei HCV-GT1- Patienten ohne Zirrrose |
| Abkürzungen: DCV: Daclatasvir; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; OBV: Ombitasvir; PTV: Paritaprevir; QD: quaque die (einmal täglich); r: Ritonavir, RBV: Ribavirin | | | | | |

Tabelle 4-67: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographische Charakteristika [Alter und Geschlecht]) – RCT und weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Patientenpopulation | N | Alter (Jahre) MW (SD) | Alter | Geschlecht m/w in (%) |
|---|-----|--------------------------|---|--------------------------|
| | | | <65/≥65 Jahre n (%) | |
| HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1) | | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 34 | 53,5 (10,34) | <55/≥55 Jahre: 18 (52,9)/16 (47,1) <65/≥65 Jahre: 28 (82,4)/6 (17,6) | 55,9/44,1 |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 351 | 51,6 (11,90) | 309 (88,0)/42 (12,0) | 47,6/52,4 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 87 | 46,0 (10,18) | 86 (98,9)/1 (1,1) | 82,8/17,2 |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 132 | 62,7 (12,29) | 68 (51,5)/64 (48,5) | 37,1/62,9 |
| M15-594 (CERTAIN-I) Nierenfunktionsstörung | 3 | 60,3 (6,03) | 2 (66,7)/1 (33,3) | 66,7/33,3 |
| HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2) | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 90 | 59,92 (10,68) | 64 (71,1)/26 (28,9) | 61,1/38,9 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 10 | 52,0 (8,21) | 10 (100)/0 | 90,0/10,0 |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 11 | 57,7 (13,76) | 7 (63,6)/4 (36,4) | 90,9/9,1 |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 42 | 70,7 (9,26) | 9 (21,4)/33 (78,6) | 42,9/57,1 |
| HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 197 | 54,0 (11,29) | 170 (86,3)/27 (13,7) | 52,8/47,2 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 9 | 56,0 (8,32) | 8 (88,9)/1 (11,1) | 88,9/11,1 |
| M15-594 (CERTAIN-I) Nierenfunktionsstörung | 7 | 70,3 (7,39) | 2 (28,6)/5 (71,4) | 28,6/71,4 |
| HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2) | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 31 | 60,7 (9,97) | 22 (71,0)/9 (29,0) | 67,7/32,3 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 1 | 55,0 (-) | 1 (100)/0 | 100/0 |

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

| Patientenpopulation | N | Alter (Jahre) MW (SD) | Alter | Geschlecht m/w in (%) |
|---|-----|--------------------------|------------------------|--------------------------|
| | | | <65/≥65 Jahre n (%) | |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 4 | 58,3 (10,37) | 3 (75,0)/1 (25,0) | 75,0/25,0 |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 20 | 69,1 (10,81) | 5 (25,0)/15 (75,0) | 45,0/55,0 |
| M15-594 (CERTAIN-I) Nierenfunktionsstörung | 2 | 69,5 (2,12) | 0/2 (100) | 100/0 |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 29 | 47,2 (11,87) | 28 (96,6)/1 (3,4) | 48,3/51,7 |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 157 | 45,4 (12,19) | 152 (96,8)/5 (3,2) | 59,2/40,8 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 22 | 41,0 (8,50) | 22 (100)/0 | 72,7/27,3 |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 64 | 54,6 (7,37) | 61 (95,3)/3 (4,7) | 42,2/57,8 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 4 | 46,0 (9,98) | 4 (100)/0 | 100/0 |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 1 | 70,0 (-) | 0/1 (100) | 0/100 |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 2 | 54,0 (14,14) | 2 (100)/0 | 100/0 |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 73 | 58,1 (6,84) | 61 (83,6)/12 (16,4) | 28,8/71,2 |
| HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1) | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 46 | 47,5 (14,49) | 40 (87,0)/6 (13,0) | 37,0/63,0 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 16 | 41,0 (8,04) | 16 (100)/0 | 87,5/12,5 |
| HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 4.2) | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 16 | 60,4 (10,34) | 13 (81,3)/3 (18,8) | 43,8/56,3 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 1 | 47,0 (-) | 1 (100)/0 | 100/0 |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 4 | 62,8 (7,80) | 3 (75,0)/1 (25,0) | 100/0 |

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

| Patientenpopulation | | Alter (Jahre) | Alter | Geschlecht |
|--|----|----------------------|------------------------|-------------------|
| Studie | N | MW (SD) | <65/≥65 Jahre n (%) | m/w in (%) |
| <i>HCV-GT5/6-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 5.1)</i> | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 12 | 51,6 (10,43) | 9 (75,0)/3 (25,0) | 33,3/66,7 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 3 | 34,0 (6,51) | 3 (100)/0 | 100/0 |
| <i>HCV-GT5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 5.2)</i> | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 9 | 59,6 (11,35) | 6 (66,7)/3 (33,3) | 77,8/22,2 |
| <i>Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6)</i> | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 80 | 60,00 (7,40) | 58 (72,5)/22 (27,5) | 80,0/20,0 |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SD: Standardabweichung; w: weiblich a: Äquivalenz zur Subgruppendarstellung enthält Nordamerika die Länder USA, Puerto Rico, Kanada und Mexiko | | | | |

Tabelle 4-68: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demographische Charakteristika [Ethnie und geografische Region]) – RCT und weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Patientenpopulation | Studie | N | Ethnie | Geographische Region |
|--|--------|-----|---------------------------------------|--|
| | | | kaukasisch/schwarz/andere n (%) | Europa/Nordamerika ^a /Andere n (%) |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | | 34 | 33 (97,1)/ 1 (2,9)/ 0 | 0/ 34 (100)/ 0 |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | | 351 | 289 (82,3)/ 14 (4,0)/ 48 (13,7) | 182 (51,9)/ 70 (19,9)/ 99 (28,2) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | | 87 | 62 (71,3)/ 20 (23,0)/ 5 (5,7) | 50 (57,5)/ 35 (40,2)/ 2 (2,3) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | | 132 | 0/ 0/ 132 (100) | 0/ 0/ 132 (100) |
| M15-594 (CERTAIN-I) Nierenfunktionsstörung | | 3 | 0/ 0/ 3 (100) | 0/ 0/ 3 (100) |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | | 90 | 78 (86,7)/ 9 (10,0)/ 3 (3,3) | 36 (40,0)/ 54 (60,0)/ 0 (0) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | | 10 | 9 (90,0)/ 1 (10,0)/ 0 | 3 (30,0)/ 7 (70,0)/ 0 |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | | 11 | 9 (81,8)/ 1 (9,1)/ 1 (9,1) | 5 (45,5)/ 3 (27,3)/ 3 (27,3) |

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

| Patientenpopulation | | Ethnie | | Geographische Region | |
|--|-----|---------------------------|--------------------------------------|---|------------------------------------|
| Studie | N | kaukasisch/schwarz/andere | n (%) | Europa/Nordamerika ^a /Andere | n (%) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 42 | | 0/ 0/ 42 (100) | | 0/ 0/ 42 (100) |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 197 | | 169 (85,8)/ 12 (6,1)/ 16 (8,1) | | 0/ 172 (87,3)/ 25 (12,7) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 9 | | 7 (77,8)/ 2 (22,2)/ 0 | | 1 (11,1)/ 7 (77,8)/ 1 (11,1) |
| M15-594 (CERTAIN-I) Nierenfunktionsstörung | 7 | | 0/ 0/ 7 (100) | | 0/ 0/ 7 (100) |
| <i>HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2)</i> | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 31 | | 30 (96,8)/ 0 (0)/ 1 (3,2) | | 3 (9,7)/ 28 (90,3)/ 0 (0) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 1 | | 1 (100)/ 0/ 0 | | 1 (100)/ 0/ 0 |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 4 | | 4 (100/ 0/ 0 | | 2 (50,0)/ 1 (25,0)/ 1 (25,0) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 20 | | 0/ 0/ 20 (100) | | 0/ 0/ 20 (100) |
| M15-594 (CERTAIN-I) Nierenfunktionsstörung | 2 | | 0/ 0/ 2 (100) | | 0/ 0/ 2 (100) |

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

| Patientenpopulation | Studie | N | Ethnie | | Geographische Region | |
|---|--------|-----|---------------------------|-------------------------------------|---|---------------------------------------|
| | | | kaukasisch/schwarz/andere | n (%) | Europa/Nordamerika ^a /Andere | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | | 29 | | 26 (89,7)/ 1 (3,4)/ 2 (6,9) | | 0/ 8 (27,6)/ 21 (72,4) |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | | 157 | | 134 (85,4)/ 3 (1,9) 20 (12,7) | | 82 (52,2)/ 58 (36,9)/ 17 (10,8) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | | 22 | | 20 (90,9)/ 2 (9,1)/ 0 | | 17 (77,3)/ 5 (22,7)/ 0 |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | | 64 | | 60 (93,8)/ 1 (1,6)/ 3 (4,7) | | 2 (3,1)/ 48 (75,0)/ 14 (21,9) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | | 4 | | 4 (100)/ 0/ 0 | | 2 (50,0)/ 1 (25,0)/ 1 (25,0) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | | 1 | | 0/ 0/ 1 (100) | | 1 (100)/ 0/ 0 |
| M15-594 (CERTAIN-I) | | 2 | | 0/ 0/ 2 (100) | | 0/ 0/ 2 (100) |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | | 73 | | 65 (89,0)/ 0/ 8 (11,0) | | 3 (4,1)/ 48 (65,8)/ 22 (30,1) |

| Patientenpopulation | Studie | N | Ethnie | | Geographische Region | |
|--|--------|----|-------------------------------------|-------|---|-------|
| | | | kaukasisch/schwarz/andere | n (%) | Europa/Nordamerika ^a /Andere | n (%) |
| <i>HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1)</i> | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | | 46 | 33 (71,7)/ 10 (21,7)/ 3 (6,5) | | 0/ 34 (73,9)/ 12 (26,1) | |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | | 16 | 16 (100)/ 0/ 0 | | 15 (93,8)/ 1 (6,3)/ 0 | |
| <i>HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 4.2)</i> | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | | 16 | 11 (68,8)/ 5 (31,3)/ 0 (0) | | 5 (31,3)/ 10 (90,3)/ 1 (6,3) | |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | | 1 | 1 (100)/ 0/ 0 | | 0/ 1 (100)/ 0 | |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | | 4 | 4 (100)/ 0/ 0 | | 3 (75,0)/ 0/ 1 (25,0) | |
| <i>HCV-GT5/6-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 5.1)</i> | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | | 12 | 2 (16,7)/ 0/ 10 (83,3) | | 0/ 6 (50,0)/ 6 (50,0) | |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | | 3 | 1 (33,3)/ 0/ 2 (66,7) | | 0/ 1 (33,3)/ 2 (66,7) | |
| <i>HCV-GT5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 5.2)</i> | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | | 9 | 1 (11,1)/ 1 (11,1)/ 7 (77,8) | | 1 (11,1)/ 6 (66,7)/ 2 (22,2) | |

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

| Patientenpopulation | | Ethnie | | Geographische Region | |
|--|----|---------------------------|-------------------------------------|---|---------------------------------------|
| Studie | N | kaukasisch/schwarz/andere | n (%) | Europa/Nordamerika ^a /Andere | n (%) |
| <i>Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6)</i> | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 80 | | 67 (83,8)/ 1 (1,3)/ 12 (15,0) | | 27 (33,8)/ 32 (40,0)/ 21 (26,3) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SD: Standardabweichung a: Äquivalenz zur Subgruppendarstellung enthält Nordamerika die Länder USA, Puerto Rico, Kanada und Mexiko | | | | | |

Tabelle 4-69: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitscharakteristika [NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten und Baseline eGFR_{CG}]) – RCT und weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Patientenpopulation Studie | N | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten: | eGFR _{CG} |
|--|-----|---------------------------------------|---------------------------------------|
| | | Ja/Nein/Fehlend n (%) | <60/≥60 bis <90/≥90 n (%) |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 34 | 6 (17,6)/ 26 (76,5)/ 2 (5,9) | k.A. |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 351 | 37 (10,5)/ 294 (83,8)/ 20 (5,7) | 5 (1,4)/ 181 (51,6)/ 165 (47,0) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 87 | 10 (11,5)/ 76 (87,4)/ 1 (1,1) | 6 (6,9)/ 50 (57,5)/ 31 (35,6) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 132 | 29 (22,0)/ 98 (74,2)/ 5 (3,8) | 30 (22,7)/ 92 (69,7)/ 10 (7,6) |
| M15-594 (CERTAIN-I) Nierenfunktionsstörung | 3 | 2 (66,7)/ 1 (33,3)/ 0 | 3 (100)/ 0/ 0 |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 90 | 19 (21,1)/ 70 (77,8)/ 1 (1,1) | 4 (4,4)/ 45 (50,0)/ 41 (45,6) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 10 | 2 (20,0)/ 8 (80,0)/ 0 | 1 (10,0)/ 3 (30,0)/ 6 (60,0) |

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

| Patientenpopulation | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten: Ja/Nein/Fehlend | | eGFR_{CG} <60/≥60 bis <90/≥90 |
|--|-----|--|--|--|
| Studie | N | n (%) | | n (%) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 11 | 0/ 10 (90,9)/ 1 (9,1) | | <15/≥15: 9 (81,8)/ 2 (18,2) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 42 | 10 (23,8)/ 32 (76,2)/ 0 | | 17 (40,5)/ 23 (54,8)/ 2 (4,8) |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 197 | 15 (7,6)/ 165 (83,8)/ 17 (8,6) | | 8 (4,1)/ 111 (57,5)/ 74 (38,3) ^a |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 9 | 2 (22,2)/ 4 (44,4)/ 3 (33,3) | | 0/ 7 (77,8)/ 2 (22,2) |
| M15-594 (CERTAIN-I) Nierenfunktionsstörung | 7 | 1 (14,3)/ 4 (57,1)/ 2 (28,6) | | 7 (100)/ 0/ 0 |
| <i>HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2)</i> | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 31 | 3 (9,7)/ 24 (77,4)/ 4 (12,9) | | 2 (6,5)/ 9 (29,0)/ 20 (64,5) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 1 | 0/ 1 (100)/ 0 | | 0/ 0/ 1 (100) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 4 | 2 (50,0)/ 2 (50,0)/ 0 | | <15/≥15: 3 (75,0)/ 1 (25,0) |

| Patientenpopulation | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten: Ja/Nein/Fehlend | | eGFR_{CG} <60/≥60 bis <90/≥90 |
|---|-----|--|--|--|
| Studie | N | n (%) | | n (%) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 20 | 5 (25,0)/ 15 (75,0)/ 0 | | 7 (35,0)/ 13 (65,0)/ 0 |
| M15-594 (CERTAIN-I) Nierenfunktionsstörung | 2 | 1 (50,0)/ 1 (50,0)/ 0 | | 2 (100)/ 0/ 0 |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 29 | 12 (41,4)/ 17 (58,6)/ 0 | | 0/ 13 (46,4)/ 15 (53,6) ^b |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 157 | 43 (27,7)/ 112 (72,2) ^c | | 2 (1,3)/ 67 (42,7)/ 88 (56,1) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 22 | 5 (22,7)/ 16 (72,7)/ 1 (4,5) | | 0/ 10 (45,5)/ 12 (54,5) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 64 | 12 (18,8)/ 51 (79,7)/ 1 (1,6) | | 1 (1,7)/ 26 (44,1)/ 32 (54,2) ^d |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 4 | 1 (25,0)/ 3 (75,0)/ 0 | | 0/ 2 (50,0)/ 2 (50,0) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 1 | 0/ 1 (100)/ 0 | | <15/≥15: 0/ 1 (100) |

| Patientenpopulation | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten: Ja/Nein/Fehlend | | eGFR_{CG} <60/≥60 bis <90/≥90 |
|--|----|--|--|--|
| Studie | N | n (%) | | n (%) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 2 | 1 (50,0)/ 1 (50,0)/ 0 | | 1 (50,0)/ 1 (50,0)/ 0 |
| <i>Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3)</i> | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 73 | 10 (13,7)/ 62 (84,9)/ 1 (1,4) | | 1 (1,4)/ 39 (56,5)/ 29 (42,0) ^a |
| <i>HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1)</i> | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 46 | 9 (19,6)/ 32 (69,6)/ 5 (10,9) | | 0/ 19 (42,2)/ 26 (57,8) ^b |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 16 | 2 (12,5)/ 14 (87,5)/ 0 | | 1 (6,3)/ 9 (56,3)/ 6 (37,5) |
| <i>HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 4.2)</i> | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 16 | 4 (25,0)/ 11 (68,8)/ 1 (6,3) | | 0/ 8 (50,0)/ 8 (50,0) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 1 | 0/ 1(100)/ 0 | | 0/ 0/ 1 (100) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 4 | 0/ 3 (75,0)/ 1 (25,0) | | <15/≥15: 4 (100)/ 0 |

| Patientenpopulation | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten: Ja/Nein/Fehlend | | eGFR_{CG} <60/≥60 bis <90/≥90 |
|--|----|--|--|--|
| Studie | N | n (%) | | n (%) |
| <i>HCV-GT5/6-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 5.1)</i> | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 12 | 4 (33,3)/ 4 (33,3)/ 4 (33,3) | | 0/ 3 (25,0)/ 9 (75,0) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 3 | 1 (33,3)/ 1 (33,3)/ 1 (33,3) | | 1 (33,3)/ 1 (33,3)/ 1 (33,3) |
| <i>HCV-GT5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 5.2)</i> | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 9 | 3 (33,3)/ 6 (66,7)/ 0 | | 1 (11,1)/ 3 (33,3)/ 5 (55,6) |
| <i>Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6)</i> | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 80 | 14 (17,5)/ 64 (80,0)/ 2 (2,5) | | 28 (35,0)/ 43 (53,8)/ 9 (11,3) |
| <p>Abkürzungen: eGFR_{CG}: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft Gault; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; k.A. : keine Angabe; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur</p> <p>a: 4 fehlende Werte b: 1 fehlender Wert c: basierend auf Safety-Population mit N=155 d: 5 fehlende Werte</p> | | | | |

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

Tabelle 4-70: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitscharakteristika [HCV-RNA zu Baseline, Baseline-Fibrosestatus und Vorbehandlung]) – RCT und weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Patientenpopulation | N | HCV-RNA zu Baseline (IU/mL) | | Baseline-Fibrosestatus (METAVIR) F0-F1 / F2 / ≥F3 n (%) | Vorbehandlung therapienaiv/vorbehandelt n (%) |
|---|-----|--|------------------------------|--|---|
| | | <6.000.000 IU/mL/ ≥6.000.000 IU/mL n (%) | Log (10) IU/mL MW (SD) | | |
| HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1) | | | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 34 | 21 (61,8)/ 13 (38,2) | 6,3 (1,05) | 24 (70,6)/ 6 (17,6)/ 4 (11,8) | 29 (85,3)/ 5 (14,7) |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 351 | 302 (86,0)/ 49 (14,0) | 6,1 (0,73) | 296 (85,1)/ 22 (6,3)/ 30 (8,6) | 219 (62,4)/ 132 (37,6) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 87 | 70 (80,5)/ 17 (19,5) | 6,1 (0,68) | 78 (89,7)/ 1 (1,1)/ 8 (9,2) | 67 (77,0)/ 20 (23,0) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 132 | 122 (92,4)/ 10 (7,6) | 6,1 (0,77) | 52 (80,0)/ 4 (6,2)/ 9 (13,8) | 96 (72,7)/ 36 (27,3) |
| M15-594 (CERTAIN-I) Nierenfunktionsstörung | 3 | 2 (66,7)/ 1 (33,3) | 6,2 (1,04) | 0/ 1 (100)/ 0 | 2 (66,7)/ 1 (33,3) |
| HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2) | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 90 | 79 (87,8)/ 11 (12,2) | 6,1 (0,66) | 0/ 0/ 90 (100) | 66 (73,3)/ 24 (26,7) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 10 | 10 (100)/ 0 | 5,8 (0,56) | 0/ 0/ 10 (100) | 9 (90,0)/ 10 (10,0) |

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

| Patientenpopulation | | HCV-RNA zu Baseline (IU/mL) | | Baseline-Fibrosestatus (METAVIR) F0-F1 / F2 / ≥F3 | Vorbehandlung therapienaiv/vorbehandelt n (%) |
|--|-----|---------------------------------------|-------------------|---|---|
| | | <6.000.000 IU/mL/ ≥6.000.000 IU/mL | Log (10) IU/mL | | |
| Studie | N | n (%) | MW (SD) | n (%) | |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 11 | 11 (100)/ 0 | 5,6 (0,67) | 0/ 0/ 11 (100) | 5 (45,5)/ 6 (54,5) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 42 | 39 (92,9)/ 3 (7,1) | 6,0 (0,74) | 0/ 0/ 24 (100) | 26 (61,9)/ 16 (38,1) |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 197 | 104 (52,8)/ 93 (47,2) | 6,4 (1,00) | 166 (84,3)/ 15 (7,6)/ 16 (8,1) | 174 (88,3)/ 23 (11,7) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 9 | 8 (88,9)/ 1 (11,1) | 6,1 (0,72) | 7 (77,8)/ 0/ 2 (22,2) | 8 (88,9)/ 1 (11,1) |
| M15-594 (CERTAIN-I) Nierenfunktionsstörung | 7 | 6 (85,7)/ 1 (14,3) | 5,5 (1,33) | 0/ 0/ 0 | 5 (71,4)/ 2 (28,6) |
| <i>HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2)</i> | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 31 | 27 (87,1)/ 4 (12,9) | 6,0 (0,87) | 0/ 0/ 31 (100) | 24 (77,4)/ 7 (22,6) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 1 | 1 (100)/ 0 | 5,5 (-) | 0/ 0/ 1 (100) | 0/ 1 (100) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 4 | 3 (75,0)/ 1 (25,0) | 6,3 (0,55) | 0/ 1 (25,0)/ 3 (75,0) | 2 (50,0)/ 2 (50,0) |

| Patientenpopulation | | HCV-RNA zu Baseline (IU/mL) | | Baseline-Fibrosestatus (METAVIR) F0-F1 /F2 /≥F3 | Vorbehandlung therapienaiv/vorbehandelt n (%) |
|---|-----|---------------------------------------|-------------------|---|---|
| | | <6.000.000 IU/mL/ ≥6.000.000 IU/mL | Log (10) IU/mL | | |
| Studie | N | n (%) | MW (SD) | n (%) | |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 20 | 20 (100)/ 0 | 5,4 (1,06) | 0/ 0/ 18 (100) | 13 (65,0)/ 7 (35,0) |
| M15-594 (CERTAIN-I) Nierenfunktionsstörung | 2 | 2 (100)/ 0 | 6,4 (0,07) | 0/ 0/ 1 (100) | 2 (100)/ 0 |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 29 | 22 (75,9)/ 7 (24,1) | 6,3 (0,72) | 21 (72,4)/ 2 (6,9)/ 6 (20,7) | 29 (100)/ 0 |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 157 | 123 (78,3)/ 34 (21,7) | 6,0 (0,86) | 122 (77,7)/ 8 (5,1)/ 27 (17,2) | 157 (100)/ 0 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 22 | 17 (77,3)/ 5 (22,7) | 5,9 (0,84) | 16 (72,7)/ 1 (4,5)/ 5 (22,7) | 22 (100)/ 0 |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 64 | 57 (89,1)/ 7 (10,9) | 6,2 (0,55) | 0/ 0/ 64 (100) | 64 (100)/ 0 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 4 | 3 (75,0)/ 1 (25,0) | 6,5 (0,47) | 0/ 0/ 4 (100) | 4 (100)/ 0 |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 1 | 1 (100)/ 0 | 5,6 (-) | 0/ 0/ 1 (100) | 1 (100)/ 0 |

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

| Patientenpopulation | N | HCV-RNA zu Baseline (IU/mL) | | Baseline-Fibrosestatus (METAVIR) F0-F1 /F2 /≥F3 | Vorbehandlung therapienaiv/vorbehandelt n (%) |
|---|----|---------------------------------------|-------------------|---|---|
| | | <6.000.000 IU/mL/ ≥6.000.000 IU/mL | Log (10) IU/mL | | |
| Studie | | n (%) | MW (SD) | n (%) | |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 2 | 2 (100)/ 0 | 5,6 (0,47) | 0/ 0/ 0 | 2 (100)/ 0 |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 73 | 54 (74,0)/ 19 (26,0) | 6,3 (0,68) | 15 (20,5)/ 2 (2,7)/ 56 (76,7) | 0/ 73 (100) |
| HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1) | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 46 | 45 (97,8)/ 1 (2,2) | 5,5 (0,67) | 39 (84,8)/ 2 (4,3)/ 5 (10,9) | 39 (84,8)/ 7 (15,2) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 16 | 15 (93,8)/ 1 (6,3) | 6,0 (0,63) | 16 (100)/ 0/ 0 | 11 (68,8)/ 5 (31,3) |
| HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 4.2) | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 16 | 15 (93,8)/ 1 (6,3) | 6,2 (0,44) | 0/ 0/ 16 (100) | 12 (75,0)/ 4 (25,0) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 1 | 0/ 1 (100) | 7,0 (-) | 0/ 0/ 1 (100) | 1 (100)/ 0 |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 4 | 4 (100)/ 0 | 6,1 (0,52) | 0/ 1 (33,3)/ 2 (66,7) | 0/ 4 (100) |

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

| Patientenpopulation | N | HCV-RNA zu Baseline (IU/mL) | | Baseline-Fibrosestatus (METAVIR) F0-F1 /F2 /≥F3 n (%) | Vorbehandlung therapienaiv/vorbehandelt n (%) |
|---|----|--|------------------------------|--|---|
| | | <6.000.000 IU/mL/ ≥6.000.000 IU/mL n (%) | Log (10) IU/mL MW (SD) | | |
| HCV-GT5/6-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 5.1) | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 12 | 4 (33,3)/ 8 (66,7) | 6,6 (0,99) | 8 (66,7)/ 1 (8,3)/ 3 (25,0) | 10 (83,3)/ 2 (16,7) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 3 | 1 (33,3)/ 2 (66,7) | 6,6 (0,91) | 3 (100)/ 0/ 0 | 3 (100)/ 0 |
| HCV-GT5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 5.2) | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 9 | 8 (88,9)/ 1 (11,1) | 6,1 (0,73) | 0/ 0/ 9 (100) | 8 (88,9)/ 1 (11,1) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) Lebertransplantationspatienten | 80 | 53 (66,3)/ 27 (33,8) | 6,4 (0,76) | 62 (77,5)/ 6 (7,5)/ 12 (15,0) | 50 (62,5)/ 30 (37,5) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung | | | | | |

Tabelle 4-71: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitscharakteristika [Art des vorherigen Nichtansprechens, HCV-HIV-Koinfektion, Studienabbrecher]) – RCT und weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Patientenpopulation Studie | N | Art des vorherigen Nichtansprechens | | | | HCV-HIV-Ko- Infektion n (%) | Studienabbrecher n (%) |
|--|-----|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| | | Relapse n (%) | Non-Response n (%) | Breakthrough n (%) | Unbekannt/ Andere n (%) | | |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 34 | n.b. | n.b. | n.b. | n.b. | 0 | 3 (8,8) ^a |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 351 | 45 (12,8) | | 61 (17,4) | 26 (7,4) | 15 (4,3) | 8 (2,3) ^b |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 87 | 6 (6,9) | | 8 (9,2) | 6 (6,9) | 87 (100) | 0 |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 132 | 18 (13,6) | 5 (3,8) | 2 (1,5) | 11 (8,3) | 0 | 2 (1,5) ^c |
| M15-594 (CERTAIN-I) Nierenfunktionsstörung | 3 | 1 (33,3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 90 | 8 (8,9) | | 10 (11,1) | 6 (6,7) | 0 | 5 (5,6) ^d |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 10 | 0 | | 1 (10,0) | 0 | 10 (100) | 0 |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 11 | 1 (9,1) | | 5 (45,5) | 0 | 0 | 1 (9,1) ^e |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 42 | 5 (11,9) | 3 (7,1) | 3 (7,1) | 5 (11,9) | 0 | 0 |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 197 | 12 (6,1) | | 2 (1,0) | 2 (1,0) | 0 | 3 (1,5) ^f |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 9 | 0 | | 0 | 1 (11,1) | 9 (100) | 0 |
| M15-594 (CERTAIN-I) Nierenfunktionsstörung | 7 | 0 | 1 (14,3) | 0 | 1 (14,3) | 0 | 0 |
| <i>HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2)</i> | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 31 | 6 (19,4) | | 0 | 1 (3,2) | 0 | 1 (3,2) ^g |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 1 | 1 (100) | | 0 | 0 | 1 (100) | 1 (100) ^g |

| Patientenpopulation Studie | N | Art des vorherigen Nichtansprechens | | | | HCV-HIV-Ko- Infektion n (%) | Studienabbrecher n (%) |
|---|-----|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| | | Relapse n (%) | Non-Response n (%) | Breakthrough n (%) | Unbekannt/ Andere n (%) | | |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 4 | 0 | 1 (50,0) | | 1 (50,0) | 0 | 0 |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 20 | 3 (15,0) | 1 (5,0) | 0 | 3 (15,0) | 0 | 1 (5,0) ^h |
| M15-594 (CERTAIN-I) Nierenfunktionsstörung | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 29 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (10,3) ⁱ |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 157 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 (6,4) ^j |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 22 | 0 | 0 | 0 | 0 | 22 (100) | 0 |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 64 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (4,7) ^k |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (100) | 0 |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 73 | 52 (71,2) | 15 (20,5) | | 2 (2,7) | 0 | 1 (1,4) ^e |
| HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1) | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 46 | 1 (2,2) | 4 (8,7) | | 2 (4,3) | 0 | 3 (6,5) ^k |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 16 | 2 (12,5) | 2 (12,5) | | 1 (6,3) | 16 (100) | 0 |
| HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 4.2) | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 16 | 1 (6,3) | 0 | | 3 (18,8) | 0 | 2 (12,5) ^l |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 1 | 0 | 0 | | 0 | 1 (100) | 0 |

| Patientenpopulation Studie | N | Art des vorherigen Nichtansprechens | | | | | Studienabbrecher n (%) |
|---|----|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| | | Relapse n (%) | Non-Response n (%) | Breakthrough n (%) | Unbekannt/ Andere n (%) | HCV-HIV-Ko- Infektion n (%) | |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 4 | 2 (50,0) | | 0 | 2 (50,0) | 0 | 0 |
| HCV-GT5/6-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 5.1) | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 12 | 2 (16,7) | | 0 | 0 | 0 | 0 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 3 | 0 | | 0 | 0 | 3 (100) | 0 |
| HCV-GT5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 5.2) | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 9 | 0 | | 1 (11,1) | 0 | 0 | 0 (0) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 80 | 10 (12,5) | | 13 (16,3) | 7 (8,8) | 0 | 1 (1,3) ^e |

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: humanes Immundefizienzvirus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis

a: UE (n=1) bzw. Lost-to-follow-up (n=2)

b: Einverständnis zurückgezogen (n=2) bzw. Lost-to-follow-up (n=6)

c: UE (n=1) bzw. Lost-to-follow-up (n=1)

d: UE (n=1), Lost-to-follow-up (n=2) bzw. andere Gründe (n=2)

e: Andere Gründe (n=1)

f: UE (n=1), Einverständnis zurückgezogen (n=1) bzw. Lost-to-follow-up (n=1)

g: UE (n=1)

h: Einverständnis zurückgezogen (n=1)

i: Einverständnis zurückgezogen (n=1) bzw. Lost-to-follow-up (n=2)

j: UE (n=1), Einverständnis zurückgezogen (n=2) bzw. Lost-to-follow-up (n=7)

k: Lost-to-follow-up (n=2) bzw. andere Gründe (n=1)

l: Einverständnis zurückgezogen (n=1) bzw. andere Gründe (n=1)

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

Tabelle 4-72: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitscharakteristika [HCV-Genotyp]) – RCT und weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Patientenpopulation | | Genotyp 1 | Genotyp 2 | Genotyp 3 | Genotyp 4 | Genotyp 5 | Genotyp 6 |
|--|----|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Studie | N | n (%) |
| <i>HCV-GT5/6-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 5.1)</i> | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 12 | - | - | - | - | 2 (16,7) | 10 (83,3) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 3 | - | - | - | - | 0 | 3 (100) |
| <i>HCV-GT5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 5.2)</i> | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 9 | - | - | - | - | 2 (22,2) | 7 (77,8) |
| <i>Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6)</i> | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 80 | 40 (50,0) | 13 (16,3) | 22 (27,5) | 3 (3,8) | 0 | 2 (2,5) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | | |

Tabelle 4-73: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitscharakteristika [Zirrhosestatus]) – RCT und weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Patientenpopulation | | Mit kompensierter Zirrhose | Ohne Zirrhose |
|--|----|-----------------------------------|----------------------|
| Studie | N | n (%) | n (%) |
| <i>Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3)</i> | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 73 | 51 (69,9) | 22 (30,1) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | |

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.

Studiendesign

M14-867 (SURVEYOR-I)

Bei der Studie M14-867 (SURVEYOR-I) handelt es sich um eine offene, multizentrische, 2-teilige Phase-II-Studie, in der therapienaive und vorbehandelte HCV-Genotyp-1-, -4-, -5- oder -6-Patienten (18-70 Jahre) eingeschlossen wurden. Eine kompensierte Zirrhose durfte nur bei Patienten mit Genotyp-1-Infektion vorliegen. In **Teil 1** wurden therapienaive und vorbehandelte HCV-Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose über 12 Wochen mit G/P (200 mg/120 mg) QD (Arm A) oder G/P (200 mg/40 mg) QD (Arm B) behandelt. In **Teil 2** wurden Patienten basierend auf den Ergebnissen von Teil 1 wie folgt eingeteilt: therapienaive und vorbehandelte HCV-Genotyp-1-Patienten wurden je nach Zirrhosestatus in den Arm K (ohne Zirrhose) oder Arm F (mit kompensierter Zirrhose) eingeteilt. In Arm K wurden die Patienten über 8 Wochen mit G/P (200 mg/120 mg) QD und in Arm F über 12 Wochen mit G/P (200 mg/120 mg) QD behandelt. Therapie-naive und vorbehandelte HCV-Genotyp-4-, -5- oder -6-Patienten ohne Zirrhose wurden in Arm I über 12 Wochen mit G/P (300 mg/120 mg) QD behandelt. Der Follow-up dauerte 24 Wochen. Das primäre Ziel der Studie war es die Wirksamkeit und Sicherheit von G/P mit oder ohne RBV anhand der SVR₁₂ zu untersuchen.

Aus dieser Studie werden Ergebnisse zu folgenden zulassungskonform mit G/P (300 mg/120 mg) behandelten Patienten dargestellt:

- HCV-Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose (Behandlungsdauer: 8 Wochen)
(Fragestellung 1.1)

M14-868 (SURVEYOR-II)

Die Studie M14-868 (SURVEYOR-II) ist eine randomisierte, offene, multizentrische 4-teilige Phase-II/III-Studie, in der therapienaive und vorbehandelte Patienten mit HCV-Genotyp-2, -3, -4, -5 oder -6 zwischen 18 und 70 Jahren ohne oder mit kompensierter Zirrhose behandelt wurden. Dabei wurden pro Teil der Studie andere Patienten eingeschlossen, eine erneute oder weiterführende Behandlung mit G/P in einem anderen Teil der Studie war nicht geplant. In **Teil 1** wurden therapienaive und vorbehandelte HCV-Genotyp-2-Patienten ohne Zirrhose in einem Verhältnis von 1:1:1 in die Arme A bis C randomisiert. Die Behandlungsdauer betrug in diesen Armen jeweils 12 Wochen und die Patienten wurden wie folgt behandelt:

- Arm A: G/P (300 mg/120 mg) QD
- Arm B: G/P (200 mg/120 mg) QD
- Arm C: G/P (200 mg/120 mg) QD+RBV 1.000/ 1.200 mg (gewichtsbasiert) BID

Weiterhin wurden in Teil 1 therapienaive und vorbehandelte Genotyp 3-Patienten ohne Zirrhose in einem Verhältnis von 1:1:1:1 in die Arme D bis F randomisiert. Die Behandlungsdauer betrug auch hier jeweils 12 Wochen und die Patienten wurden wie folgt behandelt:

- Arm D: G/P (300 mg/120 mg) QD
- Arm E: G/P (200 mg/120 mg) QD
- Arm F: G/P (200 mg/120 mg) QD+RBV 1.000/ 1.200 mg (gewichtsbasiert) BID
- Arm G: G/P (200 mg/40 mg) QD

Als Stratifizierungsvariable wurde in Teil 1 die HCV-Vorbehandlung (therapienaiv oder vorbehandelt) verwendet.

In **Teil 2** wurden therapienaive und vorbehandelte Genotyp 2-Patienten ohne Zirrhose über 8 Wochen mit G/P (300 mg/120 mg) QD behandelt (Arm J). Genotyp 3-Patienten ohne Zirrhose wurden in Arm L mit G/P (300 mg/120 mg) QD behandelt. Die Behandlungsdauer für therapienaive Patienten betrug 8 Wochen und für vorbehandelte Patienten 12 Wochen. Therapienaive Genotyp 3-Patienten mit kompensierter Zirrhose wurden in einem Verhältnis von 1:1 in die Arme O und P randomisiert, in welchen die eine Behandlungsdauer jeweils 12 Wochen betrug. In Arm O wurden Patienten mit G/P (300 mg/120 mg) QD behandelt und in Arm P wurde die Dosis auf G/P (300 mg/120 mg)+RBV 800 mg QD festgelegt. In **Teil 3** wurden HCV-Genotyp-3-Patienten aufgenommen, die präspezifizierte Kriterien bezüglich der Wirksamkeit erfüllten und in Teil 2 entweder in Arm L (nur vorbehandelte Patienten) oder Arm O (nur therapienaive Patienten) eingeteilt waren. In Arm Q von Teil 3 wurden therapienaive Patienten mit kompensierter Zirrhose über 12 Wochen mit G/P (300 mg/120 mg) QD behandelt. Vorbehandelte Patienten mit oder ohne Zirrhose wurden in einem Verhältnis von 1:1 in die Arme Q und R randomisiert. In Arm R betrug die Behandlungsdauer mit G/P (300 mg/120 mg) 16 Wochen. Vorbehandelte Patienten mit kompensierter Zirrhose wurden in Arm R eingeteilt. In **Teil 4** wurden Genotyp 2-Patienten und Genotyp 4- und 6-Patienten mit oder ohne Vorbehandlung und ohne Zirrhose behandelt (Arm S). Diese Patienten wurden über 8 Wochen mit G/P (300 mg/120 mg) QD therapiert. Das primäre Ziel dieser Studie war der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von G/P mit oder ohne RBV anhand der SVR₁₂.

Aus dieser Studie werden Ergebnisse zu folgenden zulassungskonform mit G/P (300 mg/120 mg) behandelten Patienten dargestellt:

- HCV-Genotyp-2-Patienten ohne Zirrhose (Behandlungsdauer: 8 Wochen) (Fragestellung 2.1)
- Therapienaive HCV-Genotyp-3-Patienten ohne Zirrhose (Behandlungsdauer: 8 Wochen) (Fragestellung 3.1)
- Therapienaive HCV-Genotyp-3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Behandlungsdauer: 12 Wochen) (Fragestellung 3.2)

- Vorbehandelte HCV-Genotyp-3-Patienten mit oder ohne Zirrhose (Behandlungsdauer: 16 Wochen) (Fragestellung 3.3)
- HCV-Genotyp-4-Patienten ohne Zirrhose (Behandlungsdauer: 8 Wochen) (Fragestellung 4.1)
- HCV-Genotyp-5/6-Patienten ohne Zirrhose (Behandlungsdauer: 8 Wochen) (Fragestellung 5.1)

M13-590 (ENDURANCE-I)

Bei der Studie M13-590 (ENDURANCE-I) handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung von therapie-naiven und vorbehandelten HCV-Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose, mit oder ohne HCV-HIV-Koinfektion. Die Patienten wurden durch Randomisierung in einem Verhältnis von 1:1 in einen der folgenden Behandlungsarme eingeteilt:

- Arm A: G/P (300 mg/120 mg) QD für 12 Wochen
- Arm B: G/P (300 mg/120 mg) QD für 8 Wochen

Als Stratifizierungsvariablen wurden der Genotyp 1 Subtyp (1b oder nicht 1b) und die HCV-RNA (< oder $\geq 6.000.000$ IU/mL) definiert. Auf die Behandlungsphase folgte eine 24-wöchige Follow-up Phase. Der primäre Endpunkt der Studie war SVR₁₂.

Aus dieser Studie werden Ergebnisse zu folgenden Zulassungskonform mit G/P (300 mg/120 mg) behandelten Patienten dargestellt:

- HCV-Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose (Behandlungsdauer: 8 Wochen) (Fragestellung 1.1)

M13-594 (ENDURANCE-III)

Bei der Studie M13-594 (ENDURANCE-III) handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, in die therapie-naive HCV-Genotyp-3-Patienten ohne Zirrhose eingeschlossen wurden. Für die Arme A und B wurden die Patienten in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert. Aufgrund von positiven Ergebnissen einer Phase-II Studie wurde Arm C der Studie hinzugefügt. Diese Zuteilung wurde nicht randomisiert.

- Arm A: G/P (300 mg/120 mg) QD für 12 Wochen
- Arm B: SOF+Daclatasvir (DCV) (60 mg+400 mg) QD für 12 Wochen
- Arm C: G/P (300 mg/120 mg) QD für 8 Wochen

Nach der Behandlungsphase wurden alle Patienten in eine 24-wöchige Follow-up Phase eingeschlossen. Primäres Ziel dieser Studie war der Nachweis der Nichtunterlegenheit der Therapie mit G/P über 8 bzw. 12 Wochen gegenüber SOF+DCV anhand der SVR₁₂, sowie die Sicherheit von G/P verglichen mit SOF+DCV.

Aus dieser Studie werden Ergebnisse zu folgenden zulassungskonform mit G/P (300 mg/120 mg) behandelten Patienten dargestellt:

- Therapienaive HCV-Genotyp-3-Patienten ohne Zirrhose (Behandlungsdauer: 8 Wochen) (Fragestellung 3.1)

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt. Es konnte eine Nichtunterlegenheit von G/P vs. SOF+DCV jeweils über 12 Wochen Behandlungsdauer gezeigt werden.

M13-596 (MAGELLAN-II)

Die Studie M13-596 (MAGELLAN-II) ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-III-Studie, in der therapienaive und vorbehandelte HCV-Genotyp-1- bis -6-Patienten mit Lebertransplantation oder Nierentransplantation ohne Zirrhose behandelt wurden. Über eine Studiendauer von 12 Wochen wurden die Patienten mit G/P (300 mg/120 mg) QD behandelt. Nach der Behandlung wurden die Patienten über 24 Wochen in einer Follow-up Phase untersucht. Als primärer Endpunkt wurde SVR₁₂ definiert.

Aus dieser Studie werden Ergebnisse zu folgenden zulassungskonform mit G/P (300 mg/120 mg) behandelten Patienten dargestellt:

- HCV-Genotyp-1-6-Patienten mit oder ohne Zirrhose, die eine Lebertransplantation hatten (Behandlungsdauer: 12 Wochen) (Fragestellung 6)

M14-172 (EXPEDITION-I)

Bei der Studie M14-172 (EXPEDITION-I) handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase-III-Studie, in der therapienaive oder vorbehandelte Patienten mit HCV vom Genotyp-1, 2, 4, 5 oder 6 mit kompensierter Zirrhose eingeschlossen wurden. Die Patienten erhielten G/P (300 mg/120 mg) QD über eine Dauer von 12 Wochen. Der Follow-up dauerte 24 Wochen. Das primäre Ziel der Studie war es die Wirksamkeit anhand der SVR₁₂ zu untersuchen.

Aus dieser Studie werden Ergebnisse zu folgenden zulassungskonform mit G/P (300 mg/120 mg) behandelten Patienten dargestellt:

- HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Behandlungsdauer: 12 Wochen) (Fragestellung 1.2)
- HCV-Genotyp-2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Behandlungsdauer: 12 Wochen) (Fragestellung 2.2)
- HCV-Genotyp-4-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Behandlungsdauer: 12 Wochen) (Fragestellung 4.2)
- HCV-Genotyp-5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Behandlungsdauer: 12 Wochen) (Fragestellung 5.2)

M14-730 (EXPEDITION-II)

Die Studie M14-730 (EXPEDITION-II) ist eine offene, multizentrische, 2-teilige Phase-III-Studie für therapienaive und vorbehandelte HCV-Genotyp-1- bis -6-Patienten mit oder ohne kompensierter Zirrhose und mit HIV-Koinfektion. Es wurden nur Patienten mit stabiler antiretroviraler HIV-1-Therapie (ART), die Rilpivirin, Raltegravir oder Dolutegravir enthielt und Patienten ohne antiretrovirale HIV-1-Behandlung eingeschlossen. In der Behandlungsphase wurden Patienten ohne Zirrhose über 8 Wochen (Arm A), Patienten mit kompensierter Zirrhose über 12 Wochen (Arm B) mit G/P (300 mg/120 mg) behandelt. Anschließend wurden die Patienten über 24 Wochen weiter beobachtet. Als primärer Endpunkt der Studie wurde der Vergleich der SVR₁₂ mit einem präspezifizierten Grenzwert, der sich aus historischen SVR₁₂ unter aktuellen Behandlungsstandards ergibt, definiert.

Aus dieser Studie werden Ergebnisse zu folgenden zulassungskonform mit G/P (300 mg/120 mg) behandelten Patienten dargestellt:

- HCV-Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose (Behandlungsdauer: 8 Wochen) (Fragestellung 1.1)
- HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Behandlungsdauer: 12 Wochen) (Fragestellung 1.2)
- HCV-Genotyp-2-Patienten ohne Zirrhose (Behandlungsdauer: 8 Wochen) (Fragestellung 2.1)
- HCV-Genotyp-2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Behandlungsdauer: 12 Wochen) (Fragestellung 2.2)
- Therapienaive HCV-Genotyp-3-Patienten ohne Zirrhose (Behandlungsdauer: 8 Wochen) (Fragestellung 3.1)
- Therapienaive HCV-Genotyp-3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Behandlungsdauer: 12 Wochen) (Fragestellung 3.2)
- HCV-Genotyp-4-Patienten ohne Zirrhose (Behandlungsdauer: 8 Wochen) (Fragestellung 4.1)
- HCV-Genotyp-4-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Behandlungsdauer: 12 Wochen) (Fragestellung 4.2)
- HCV-Genotyp-5/6-Patienten ohne Zirrhose (Behandlungsdauer: 8 Wochen) (Fragestellung 5.1)
- HCV-Genotyp-5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Behandlungsdauer: 12 Wochen) (Für diese Population wurden in der Studie keine Patienten eingeschlossen) (Fragestellung 5.2)

M15-462 (EXPEDITION-IV)

Bei der Studie M15-462 (EXPEDITION-IV) handelt es sich um eine einarmige, offene multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von G/P

(300 mg/120 mg) über 12 Wochen bei therapienaiven und vorbehandelten HCV-Genotyp-1- bis -6-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose und mit schweren Nierenschäden oder terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) (einschließlich Dialysepatienten). HCV-Genotyp-3-infizierte Patienten wurden nur ohne Vorbehandlung zur Studie zugelassen. Patienten die mindestens eine Dosis der zu untersuchenden Substanz verabreicht bekamen wurden in der Follow-up Phase 24 Wochen nachbeobachtet. Der primäre Endpunkt dieser Studie war die SVR₁₂.

Aus dieser Studie werden Ergebnisse zu folgenden zulassungskonform mit G/P (300 mg/120 mg) behandelten Patienten dargestellt:

- HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Behandlungsdauer: 12 Wochen) (Fragestellung 1.2)
- HCV-Genotyp-2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Behandlungsdauer: 12 Wochen) (Fragestellung 2.2)
- Therapienaive HCV-Genotyp-3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Behandlungsdauer: 12 Wochen) (Fragestellung 3.2)
- HCV-Genotyp-4-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Behandlungsdauer: 12 Wochen) (Fragestellung 4.2)
- HCV-Genotyp-5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Behandlungsdauer: 12 Wochen) (Für diese Population wurden in der Studie keine Patienten eingeschlossen) (Fragestellung 5.2)

M15-594 (CERTAIN-I)

Bei der Studie M15-594 (CERTAIN-I) handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte und multizentrische Phase-III-Studie, in der DAA-vorbehandelte und –naive japanische Patienten mit HCV-Genotyp-1-, -2-, und -3-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose untersucht wurden. Patienten vom HCV-Genotyp 1 wurden in einem Verhältnis von 2:1 in die Arme A (G/P [300 mg/120 mg] QD über 8 Wochen) und B (OBV/PTV/r über 12 Wochen) randomisiert. Als Stratifizierungsvariablen wurden das Vorliegen eines NS5A Y93H-Poymorphismus zum Screening (ja oder nein), IFN-Vorbehandlung (therapienaiv vs. vorbehandelt) und HCV-RNA (< oder $\geq 6.000.000$ IU/mL) definiert. In Arm C wurden Patienten mit HCV-Genotyp 1, 2 oder 3 eingeschlossen und über 12 Wochen mit G/P (300 mg/120 mg) QD behandelt. In Arm D wurden HCV-Genotyp-1- und -2-Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung über 8 Wochen mit G/P (300 mg/120 mg) QD behandelt. Der Behandlungsphase folgte jeweils ein 24-wöchiges Follow-up. Der primäre Endpunkt war die SVR₁₂.

Aus dieser Studie werden Ergebnisse zu folgenden zulassungskonform mit G/P (300 mg/120 mg) behandelten Patienten dargestellt:

- HCV-Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose mit oder ohne Nierenfunktionsstörung (Behandlungsdauer: 8 Wochen) (Fragestellung 1.1)

- HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose mit oder ohne Nierenfunktionsstörung (Behandlungsdauer: 12 Wochen) (Fragestellung 1.2)
- HCV-Genotyp-2-Patienten mit kompensierter Zirrhose mit oder ohne Nierenfunktionsstörung (Behandlungsdauer: 12 Wochen) (Fragestellung 2.2)
- Therapienaive HCV-Genotyp-3-Patienten mit kompensierter Zirrhose mit oder ohne Nierenfunktionsstörung (Behandlungsdauer: 12 Wochen) (Fragestellung 3.2)

Studienpopulation

M14-867 (SURVEYOR-I)

Die für das vorliegende Dossier relevante Patientenpopulation der Studie M14-867 (SURVEYOR-I) umfasst 34 HCV-Genotyp-1-Patienten ohne kompensierte Zirrhose, die über 8 Wochen mit G/P behandelt wurden. Diese Patienten waren im Mittel 53,5 Jahre alt und 55,9% der Patienten waren männlich. Der deutliche Großteil der Patienten war kaukasischer Abstammung (97,1%) und alle Patienten wurden in den USA behandelt. Der Großteil der Patienten wies zu Baseline keine NS5A-Resistenz-assoziierten Mutationen auf. Zu Baseline wiesen 61,8% der Patienten eine HCV-RNA-Konzentration $<6.000.000$ IU/mL auf, während die mittlere HCV-RNA aller Patienten zu Baseline bei $6,3 \log(10)$ IU/mL lag. Die Mehrheit der Patienten (70,6%) hatte keine oder eine milde Fibrose (METAVIR-Score F0-F1). Eine moderate Fibrose (F2) lag bei 17,6% der Patienten, eine schwere ($\geq F3$) bei 11,8% der Patienten. 85,3% der Patienten waren therapienaiv, während 14,7% der Patienten bereits mit pegyliertem IFN (peg-IFN)+RBV vorbehandelt waren. In der Studie wurden keine Angaben zur Art des vorherigen Nichtansprechens gemacht. Lediglich 3 (8,8%) Patienten brachen die Studie vorzeitig ab.

M14-868 (SURVEYOR-II)

Die relevante Patientenpopulation der Studie M14-868 (SURVEYOR-II) umfasst 197 HCV-Genotyp-2-infizierte Patienten ohne Zirrhose. Die Patienten waren im Mittel 54 Jahre alt und 52,8% der Patienten war männlich. Mit 85,8% war der Großteil der Patienten kaukasischer Herkunft, wobei 87,3% der Patienten aus den USA stammten. Der Großteil der Patienten wies zu Baseline keine NS5A-Resistenz-assoziierten Mutationen auf und der Großteil der Patienten hatte eine Baseline eGFR über $60 \text{ mL/min/1.73m}^2$. Die mittlere HCV-RNA zu Baseline lag bei $6,4 \log(10)$ IU/mL; in 52,8% der Patienten lag die Baseline HCV-RNA-Konzentration bei $<6.000.000$ IU/mL. Der Großteil der Patienten (84,3%) hatte keine oder eine milde Fibrose (METAVIR-Score F0-F1) und war therapienaiv (88,3%). Häufigste Art des vorherigen Nichtansprechens war Relapse (6,1%). Der Anteil der Studienabbrecher lag bei 1,5% (n=3).

Weitere relevante Patientenpopulationen beinhalten Genotyp 3-Patienten mit den folgenden Eigenschaften: therapienaive Patienten ohne Zirrhose (N=29) mit einer Behandlungsdauer von 8 Wochen, therapienaive Patienten mit kompensierter Zirrhose (N=64) mit einer Behandlungsdauer von 12 Wochen und vorbehandelte Patienten mit einer Behandlungsdauer

von 16 Wochen. Das mittlere Alter lag in diesen Subpopulationen bei 48,3/54,6/58,1 Jahren. Der Anteil männlicher Patienten lag bei 48,3/42,2/28,8%. Der Großteil der Patienten war kaukasischer Abstammung und stammte aus den USA. Der Großteil der Patienten wies zu Baseline keine NS5A-Resistenz-assoziierten Mutationen auf und der Großteil der Patienten hatte eine Baseline eGFR über 60 mL/min/1.73m². Eine HCV-RNA-Konzentration von <6.000.000 IU/mL zu Baseline lag bei 75,9/89,1/74,0% der Patienten vor; die Baseline HCV-RNA lag im Mittel bei 6,3/6,2/6,3 log(10) IU/mL. Häufigste Art des vorherigen Nichtansprechens unter den vorbehandelten Patienten war Relapse (71,2%). Von den vorbehandelten Patienten brach ein (1,4%) Patient die Studie vorzeitig ab. Von den therapienaiven Patienten ohne Zirrhose brachen 10,3% der Patienten die Studie vorzeitig ab. Bei den therapienaiven Patienten mit kompensierter Zirrhose brachen 4,7% der Patienten die Studie vorzeitig ab.

Des Weiteren sind aus der Studie M14-868 (SURVEYOR-II) noch Patienten ohne Zirrhose mit HCV-Genotyp 4 bzw. 5/6 relevant für die vorliegende Nutzenbewertung. Die 46 HCV-Genotyp-4-Patienten waren im Mittel 47,5 Jahre alt und zu 37% männlich. 73,9% der Patienten kam aus den USA und waren kaukasischer Herkunft. Der Großteil der Patienten wies zu Baseline keine NS5A-Resistenz-assoziierten Mutationen auf und alle Patienten hatten eine Baseline eGFR über 60 mL/min/1.73m². Im überwiegenden Anteil der Patienten (93,8%) lag eine HCV-RNA-Konzentration zu Baseline von <6.000.000 IU/mL vor; im Mittel lag die HCV-RNA-Konzentration zu Baseline bei 6,0 log(10) IU/mL. Alle Patienten hatten keine oder eine milde Fibrose (METAVIR-Score F0-1). Etwa 15% der Patienten waren vorbehandelt. Häufigste Art des vorherigen Nichtansprechens war Non-Response bzw. Breakthrough (8,7%). 6,5% der Patienten brachen die Studie vorzeitig ab.

In der Studie waren zwölf HCV-Genotyp-5/6-infizierte Patienten ohne Zirrhose; diese hatten ein durchschnittliches Alter von 51,6 Jahren. 33,3% der Patienten waren männlich. Zwei der 12 Patienten (16,7%) waren Kaukasier, für 10 Patienten (83,3%) wurde „andere“ als Ethnie angegeben (weder kaukasisch noch schwarz). Die Hälfte der Patienten kam aus den USA. Die häufigste Art des vorherigen Nichtansprechens über die Populationen hinweg war Relapse nach Behandlungsende (16,7%). Kein Patient brach die Studie vorzeitig ab.

M13-590 (ENDURANCE-I)

Die für das vorliegende Dossier relevante Patientenpopulation der Studie M13-590 (ENDURANCE-I) umfasst 351 HCV-Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose, welche über 8 Wochen behandelt wurden. Das mittlere Alter der Patienten betrug 51,6 Jahre und 52,4% der Patienten waren weiblich. Mit einem Anteil von 82,3% war der Großteil der Patienten kaukasischer Abstammung. Etwa die Hälfte (51,9%) der Patienten wurde in Europa behandelt und 13,3% in den USA. Der Großteil der Patienten wies zu Baseline keine NS5A-Resistenz-assoziierten Mutationen auf und der Großteil der Patienten hatte eine Baseline eGFR über 60 mL/min/1.73m². Zu Baseline wiesen 86,0% der Patienten eine HCV-RNA-Konzentration von <6.000.000 IU/mL auf und die mittlere HCV-RNA-Konzentration zu Baseline lag bei 6,1 log(10) IU/mL. Bei 85,1% der Patienten lag keine oder eine milde Fibrose (METAVIR-Score F0-F1), bei 6,3% der Patienten eine

moderate (F2) und bei 8,6% der Patienten eine schwere (\geq F3) Fibrose vor. 62,4% waren therapienaiv, während 37,6% der Patienten mit peg-IFN+RBV oder SOF+RBV vorbehandelt waren. Die häufigste Art des vorherigen Nichtansprechens war Breakthrough bzw. Non-Response (17,4%). Lediglich 8 (2,3%) Patienten brachen die Studie vorzeitig ab.

M13-594 (ENDURANCE-III)

Die relevante Patientenpopulation der Studie M13-594 (ENDURANCE-III) umfasst 157 therapienaive Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion ohne Zirrhose, die über 8 Wochen mit G/P behandelt wurden. Die Patienten waren im Mittel 45,4 Jahre alt und 59,2% der Patienten waren männlich. Ein Großteil der Patienten war kaukasischer Abstammung (85,4%) und etwa die Hälfte (52,2%) der Patienten wurde in Europa behandelt. Der Großteil der Patienten wies zu Baseline keine NS5A-Resistenz-assoziierten Mutationen auf und der Großteil der Patienten hatte eine Baseline eGFR über 60 mL/min/1.73m². Zu Baseline wiesen 78,3% der Patienten eine HCV-RNA-Konzentration von <6.000.000 IU/mL auf; die mittlere HCV-RNA-Konzentration zu Baseline lag bei 6,0 log(10) IU/mL. 77,7% der Patienten hatten einen METAVIR-Score F0-F1, 5,1% der Patienten hatten eine F2-Fibrose und 17,2% der Patienten hatten eine Fibrose mit METAVIR-Score \geq F3. 10 (6,4%) Patienten brachen die Studie vorzeitig ab.

M13-596 (MAGELLAN-II)

Aus Studie M13-596 (MAGELLAN-II) sind Lebertransplantationspatienten relevant für die vorliegende Nutzenbewertung. Insgesamt wurden 80 Lebertransplantationspatienten behandelt. Die Patienten waren im Schnitt 60,0 Jahre alt und 80% waren männlich. Die Patienten waren zum Großteil kaukasischer Herkunft und stammten überwiegend aus Europa und den USA. Der Großteil der Patienten wies zu Baseline keine NS5A-Resistenz-assoziierten Mutationen auf und der Großteil der Patienten hatte eine Baseline eGFR über 60 mL/min/1.73m². In 66,3% der Patienten lag die HCV-RNA-Konzentration zu Baseline bei <6.000.000 IU/mL; die mediane HCV-RNA-Konzentration lag bei 6,4 log(10) IU/mL. Der größte Teil der Patienten hatte eine milde Fibrose (METAVIR F1-Score). 37,5% der Patienten war vorbehandelt, wobei Breakthrough bzw. Non-Response die häufigste Art des vorherigen Nichtansprechens auf die Therapie war (16,3%). Lediglich ein Patient brach die Studie vorzeitig ab.

M14-172 (EXPEDITION-I)

Die folgenden Patientenpopulationen aus Studie M14-172 (EXPEDITION-I) sind für das vorliegende Dossier relevant: HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose, HCV-Genotyp 2-Patienten mit kompensierter Zirrhose, HCV-Genotyp 4-Patienten mit kompensierter Zirrhose und HCV-Genotyp 5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose.

Es wurden 90 HCV-Genotyp-1-infizierte Patienten mit kompensierter Zirrhose eingeschlossen, die über 12 Wochen behandelt wurden. Das mittlere Alter betrug 60,0 Jahre und 61,1% der Patienten waren männlich. Mit 86,7% war ein Großteil kaukasischer Abstammung, wobei 60% der Patienten aus den USA stammen. Der Großteil der Patienten wies zu Baseline keine NS5A-Resistenz-assoziierten Mutationen auf und der Großteil der

Patienten hatte eine Baseline eGFR über 60 mL/min/1.73m². Zu Baseline wiesen 87,8% eine HCV-RNA <6.000.000 IU/mL auf, während die mittlere HCV-RNA aller Patienten zu Baseline bei 6,1 IU/mL lag. Die Patienten waren zu 73,3% therapienaiv und lediglich zwei (2,2%) Patienten brachen die Studie vorzeitig ab. Häufigste Art des vorherigen Nichtansprechens war Non-Response bzw. Breakthrough (11,1%).

Insgesamt 31 HCV-Genotyp-2-infizierten Patienten mit kompensierter Zirrhose wurden in der Studie betrachtet. Die Behandlungszeit betrug 12 Wochen. Die Patienten waren im Mittel 60,7 Jahre alt und zu 67,7% männlich. Bis auf einen Patienten anderer Ethnie (3,2%) waren die Patienten kaukasisch (96,8%) der Großteil der Patienten (90,3%) kam aus den USA. Der Großteil der Patienten wies zu Baseline keine NS5A-Resistenz-assoziierten Mutationen auf und der Großteil der Patienten hatte eine Baseline eGFR über 60 mL/min/1.73m². Die Baseline HCV-RNA lag bei 87,1% der Patienten bei <6.000.000 IU/mL, wobei das Mittel bei 6,1 lag. Ein Großteil der Patienten (77,4%) war therapienaiv. Häufigste Art des vorherigen Nichtansprechens war Relapse (19,4%). Es traten keine Studienabbrüche auf.

In der Studie wurden 16 HCV-Genotyp-4-infizierte Patienten ohne Zirrhose behandelt. Diese waren im Mittel 60,4 Jahre alt und zu 43,8% männlich. 68,8% der Patienten waren kaukasisch, wobei 90,3% der Subpopulation aus den USA stammte. Der Großteil der Patienten wies zu Baseline keine NS5A-Resistenz-assoziierten Mutationen auf und alle Patienten hatten eine Baseline eGFR über 60 mL/min/1.73m². Zu Baseline wiesen 93,8% eine HCV-RNA <6.000.000 IU/mL auf, während die mittlere HCV-RNA aller Patienten zu Baseline bei 6,2 IU/mL lag. Der Anteil der therapienaiven Patienten lag bei 75% und es gab keine Studienabbrecher. Häufigste Art des vorherigen Nichtansprechens war Unbekannt oder Andere (18,8%).

Insgesamt neun HCV-Genotyp-5- und -6-infizierten Patienten mit kompensierter Zirrhose wurden in der Studie über 12 Wochen behandelt. Das Alter betrug im Mittel 60,0 Jahre bei einem Anteil von 77,8% männlicher Patienten. 7 Patienten (77,8%) waren weder kaukasisch noch schwarz. 66,7% der Patienten stammte aus den USA. Der Großteil der Patienten wies zu Baseline keine NS5A-Resistenz-assoziierten Mutationen auf und der Großteil der Patienten hatte eine Baseline eGFR über 60 mL/min/1.73m². 88,9% der Patienten hatten eine Baseline HCV-RNA von <6.000.000 IU/mL, wobei die mittlere HCV-RNA bei 6,1 lag. Der Anteil der therapienaiven Patienten lag bei 88,9%, Studienabbrecher gab es keine. Häufigste Art des vorherigen Nichtansprechens war Non-Response bzw. Breakthrough (11,1%).

M14-730 (EXPEDITION-II)

Die folgenden Patientenpopulationen aus Studie M14-730 (EXPEDITION-II) sind für das vorliegende Dossier relevant: HCV-Genotyp-1-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose, HCV-Genotyp-2-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose, HCV-Genotyp-4-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose, therapienaive HCV-Genotyp-3-Patienten ohne oder mit kompensierter Zirrhose, HCV-Genotyp-5/6-Patienten ohne Zirrhose. Alle Patienten in der M14-730 (EXPEDITION-II Studie) hatten eine HCV-HIV-Koinfektion. Die Patienten) der Studie waren in allen relevanten Patientenpopulationen im Mittel zwischen

40 und 60 Jahre alt und überwiegend männlich. Alle waren zum Großteil kaukasischer Herkunft und stammten aus Europa und den USA. Der Großteil der Patienten wies zu Baseline keine NS5A-Resistenz-assoziierten Mutationen auf und der Großteil der Patienten hatte eine Baseline eGFR über 60 mL/min/1.73m². Die Patienten hatten in allen Subpopulationen zu über 80% eine Baseline HCV-RNA von <6.000.000 IU/mL. Ein Großteil der Patienten war therapienaiv. Bei HCV-Genotyp-1-Patienten war die häufigste Art des vorherigen Nichtansprechens Non-Response bzw. Breakthrough. Bei anderen HCV-Genotypen trat ein vorheriges Nichtansprechen bei wenigen Patienten auf. Studienabbrecher gab es lediglich einen in der Subpopulation der HCV-Genotyp-2-infizierten Patienten mit kompensierter Zirrhose (100%).

M15-462 (EXPEDITION-IV)

Aus Studie M15-462 (EXPEDITION-IV) sind für die vorliegende Nutzenbewertung Patienten mit kompensierter Zirrhose vom Genotyp 1, 2 und 4, sowie therapienaive Genotyp 3-Patienten mit kompensierter Zirrhose relevant. Insgesamt 11 HCV-Genotyp-1-infizierten Patienten mit kompensierter Zirrhose wurden eingeschlossen. Diese waren im Schnitt 57,7 Jahre alt und 90,9% waren männlich. Sie waren zu 81,8% kaukasisch und stammten zu 45,5% aus Europa. Der Großteil der Patienten wies zu Baseline keine NS5A-Resistenz-assoziierten Mutationen auf und der Großteil der Patienten hatte eine Baseline eGFR unter 15 mL/min/1.73m². Alle Patienten hatten eine Baseline HCV-RNA-Konzentration von <6.000.000 IU/mL; die mittlere HCV-RNA-Konzentration lag bei 5,6 log(10) IU/mL zu Baseline. In allen Patienten lag der METAVIR-Score ≥ 3 . 54,5% der Patienten war vorbehandelt. Die häufigste Art des vorherigen Nichtansprechens war Non-Response bzw. Breakthrough. Es gab einen Studienabbrecher (9,1%). Die Studienpopulation umfasste ausschließlich Patienten mit Nierenfunktionsstörung (chronische Nierenerkrankung [CKD]-Stadium 4 und 5).

Insgesamt vier HCV-Genotyp-2-Patienten mit kompensierter Zirrhose wurden in der Studie untersucht. Die Patienten waren im Mittel 58,3 Jahre alt und 75,0% waren männlich. Alle Patienten waren Kaukasier und zu 50% aus Europa. Die Hälfte der Patienten wies zu Baseline keine NS5A-Resistenz-assoziierten Mutationen auf und der Großteil der Patienten hatte eine Baseline eGFR unter 15 mL/min/1.73m². In 75% der Patienten lag die Baseline HCV-RNA-Konzentration bei <6.000.000 IU/mL; die mittlere HCV-RNA-Konzentration lag zu Baseline bei 6,3 log(10) IU/mL. Zwei der vier Patienten war vorbehandelt. Ein Patient sprach auf die vorherige Behandlung aufgrund von Non-Response bzw. Breakthrough nicht an, bei einem anderen Patienten war der Grund unbekannt. Es gab keine Studienabbrecher.

Ein therapienaiver HCV-Genotyp-3-Patient mit kompensierter Zirrhose wurde in die Studie eingeschlossen. Dieser Patienten war weiblich, 70 Jahre alt, hatte einen Fibrose-Score von ≥ 3 und war therapienaiv.

Vier HCV-Genotyp-4-Patienten mit kompensierter Zirrhose wurden eingeschlossen. Die Patienten waren durchschnittlich 62,8 Jahre alt und alle männlich. Die Patienten waren alle kaukasischer Herkunft und zu 75% aus Europa. Der Großteil der Patienten wies zu Baseline

keine NS5A-Resistenz-assoziierten Mutationen auf und alle Patienten hatten eine Baseline eGFR unter 15 mL/min/1.73m². Die Baseline HCV-RNA-Konzentration lag bei allen Patienten <6.000.000 IU/mL; die mittlere HCV-RNA-Konzentration lag zu Baseline bei 6,1 log(10) IU/mL. Alle Patienten waren vorbehandelt. Der Fibrosestatus war bei 80% bei F0 oder F1. Zwei Patienten hatten als vorherigen Grund des Nichtansprechens Relapse, bei zwei weiteren Patienten war der Grund unbekannt. Studienabbrecher gab es keine.

M15-594 (CERTAIN-I)

Die für das vorliegende Dossier relevanten Patientenpopulationen der Studie M15-594 (CERTAIN-I) umfassen: HCV-Genotyp-1-Patienten ohne (hier wurden u. a. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung eingeschlossen) bzw. mit kompensierter Zirrhose, HCV-Genotyp-2-Patienten ohne Zirrhose und mit schwerer Nierenfunktionsstörung, HCV-Genotyp-2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (hier wurden u. a. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung eingeschlossen), sowie therapienaive HCV-Genotyp-3-Patienten mit kompensierter Zirrhose. Die Patienten der M15-594 (CERTAIN-I) waren im Mittel in allen Subpopulationen über 50 Jahre alt. Da die Studie ausschließlich in Japan durchgeführt wurde war die ethnische Herkunft weder kaukasisch noch schwarz. Der Großteil der Patienten wies zu Baseline keine NS5A-Resistenz-assoziierten Mutationen auf und der Großteil der Patienten hatte eine Baseline eGFR über 60 mL/min/1.73 m². Die Baseline HCV-RNA-Konzentration lag in allen Subpopulationen zu 65% oder mehr bei <6.000.000 IU/mL. Ein Großteil der Patienten war vorbehandelt. In der Subpopulation der HCV-Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose gab es zwei Studienabbrecher (1,5%) und bei den Genotyp-2-Patienten mit kompensierter Zirrhose einen Studienabbrecher (5,0%). Die häufigste Art des vorherigen Nichtansprechens war über die Populationen hinweg Relapse oder unbekannt. In den anderen Populationen der Studie brach kein Patient die Studie vorzeitig ab.

Allgemeine Anmerkung zur Patientenpopulation

Fälle einer Reaktivierung des HBV, die gelegentlich tödlich verliefen, wurden während der IFN-freien HCV-Behandlung unabhängig von den eingesetzten direkt-wirksamen antiviralen Substanzen nach Marktzulassung berichtet. Diese Fälle waren selten und wurden von den regulatorischen Behörden untersucht [69]. Entsprechende Empfehlungen wurden in die Fachinformationen aller DAA-Produkte aufgenommen, um das Risiko einer HBV-Reaktivierung für Patienten zu verringern. HCV-Patienten mit einer HBV-Koinfektion wurden im Studienprogramm für G/P nicht untersucht, da ein positives HBV-Screening (HBsAg) ein Ausschlusskriterium für die Studienteilnahme darstellte. Damit können keine Subgruppenanalysen für diese Patientengruppe dargestellt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Da die Ergebnisse der hier genannten Studien in den folgenden Abschnitten nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, wird auf eine Darstellung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext verzichtet.

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.

Für alle hier dargestellten Studien werden lediglich die zulassungskonform durchgeführten G/P-Arme in den jeweilig relevanten Teilpopulationen dargestellt. Somit liegt hier für keine Studie ein nutzenbewertungsrelevanter Kontrollarm vor. In Tabelle 4-74 sind das Studiendesign der einzelnen Studien der Ergebnisdarstellung im vorliegenden Dossier gegenübergestellt. Da hier somit deskriptive Ergebnisse zu einzelnen Armen dargestellt werden und kein Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit einem Kontrollarm durchgeführt wird, ist das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien im Rahmen der Nutzenbewertung als generell hoch einzustufen. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird in den entsprechenden Abschnitten separat beschrieben.

Tabelle 4-74: Studiendesign der eingeschlossenen Studien vs. Ergebnisdarstellung im vorliegenden Dossier

| Studie | Design | Im Dossier dargestellte Ergebnisse | Fragestellungen, in welchen die Studie berücksichtigt wird |
|----------------------------|---|--|--|
| M14-867 (SURVEYOR-I) | Randomisiert, nicht kontrolliert, Arme A, B, F, I, K offen für Rekrutierung | Relevante zulassungskonform mit G/P behandelte Teilpopulation aus Arm K | Fragestellung 1.1 |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | Randomisiert, nicht kontrolliert, Arme A-G, J, L, O-S offen für Rekrutierung | Relevante zulassungskonform mit G/P behandelte Teilpopulationen aus den Armen J, L, O, Q, R, S | Fragestellungen 2.1, 3.1, 3.2, 3.3, 4.1 und 5.1 |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | Randomisiert, nicht kontrolliert, Arme A und B offen für Rekrutierung | Relevante zulassungskonform mit G/P behandelte Teilpopulation aus Arm B | Fragestellung 1.1 |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | RCT, Arme A, B und C geöffnet, Randomisierung lediglich zwischen Armen A und B | Relevante zulassungskonform mit G/P behandelte Teilpopulation aus Arm C | Fragestellung 3.1 |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | Einarmig | Relevante zulassungskonform mit G/P behandelte Teilpopulation | Fragestellung 6 |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | Einarmig | Relevante zulassungskonform mit G/P behandelte Teilpopulationen | Fragestellungen 1.2, 2.2, 4.2 und 5.2 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | Zwei-armig, nicht kontrolliert, Arme A und B offen für Rekrutierung | Relevante zulassungskonform mit G/P behandelte Teilpopulationen aus den Armen A und B | Fragestellungen 1.1, 1.2, 2.1, 2.2, 3.1, 3.2, 4.1, 4.2 und 5.1 |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | Einarmig | Relevante zulassungskonform mit G/P behandelte Teilpopulationen | Fragestellungen 1.2, 2.2, 3.2 und 4.2 |
| M15-594 (CERTAIN-I) | RCT, Arme A-D offen für Rekrutierung, Randomisierung lediglich zwischen Armen A und B | Relevante zulassungskonform mit G/P behandelte Teilpopulationen aus den Armen A, C und D | Fragestellungen 1.1, 1.2, 2.1, 2.2 und 3.2 |

Abkürzungen: G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Endpunkte – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1.1 Mortalität – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-75: Operationalisierung von Mortalität – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|----------------------------|--|
| M14-867 (SURVEYOR-I) | Gesamtmortalität definiert als Anzahl/Anteil Todesfälle während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | Gesamtmortalität definiert als Anzahl/Anteil Todesfälle während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | Gesamtmortalität definiert als Anzahl/Anteil Todesfälle während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | Gesamtmortalität definiert als Anzahl/Anteil Todesfälle während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | Gesamtmortalität definiert als Anzahl/Anteil Todesfälle während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | Gesamtmortalität definiert als Anzahl/Anteil Todesfälle während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | Gesamtmortalität definiert als Anzahl/Anteil Todesfälle während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | Gesamtmortalität definiert als Anzahl/Anteil Todesfälle während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung |
| M15-594 (CERTAIN-I) | Gesamtmortalität definiert als Anzahl/Anteil Todesfälle während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung |

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.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Gesamtmortalität wurde in allen Studien definiert als die Anzahl bzw. der Anteil an Todesfällen während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung.

Es werden hier lediglich Ergebnisse für Patienten, die mit G/P behandelt wurden, dargestellt, da in den vergleichenden Studien (ENDURANCE-III und CERTAIN-I) die Referenzbehandlung nicht der zVT entspricht oder als Mono- anstatt als Kombinationstherapie verabreicht wurde. Somit sind die Ergebnisse zwar generell als hoch verzerrt einzustufen, allerdings ist die Mortalität ein objektiv messbarer Endpunkt und somit aussagekräftig.

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.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Mortalität aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Patientenpopulation | N | n (%) |
|--|----------|--------------|
| Studie | | |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 34 | 1 (2,9) |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 351 | 0 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 87 | 0 |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 132 | 0 |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörungen) | 3 | 0 |
| Gepoolt | 607 | 1 (0,2) |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 90 | 2 (2,2) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 10 | 0 |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 11 | 1 (9,1) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 42 | 0 |
| Gepoolt | 153 | 3 (2,0) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | |

Für den überwiegenden Teil der Studien wurden bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion keine Todesfälle beobachtet. Bei den Studien M14-867 (SURVEYOR-I) und M15-462 (EXPEDITION-IV) wurde je ein Todesfall berichtet. In Studie M14-172 (EXPEDITION-I) verstarben zwei Patienten.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Mortalität aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population)

| Patientenpopulation | N | n (%) |
|--|----------|--------------|
| Studie | | |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 197 | 1 (0,5) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 9 | 0 |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörungen) | 7 | 0 |
| Gepoolt | 213 | 1 (0,5) |
| <i>HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2)</i> | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 31 | 1 (3,2) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 1 | 0 |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 4 | 0 |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 20 | 0 |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörungen) | 2 | 0 |
| Gepoolt | 58 | 1 (1,7) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | |

Bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion wurde in den Studien M14-868 (SURVEYOR-II) und M14-172 (EXPEDITION-I) jeweils ein Todesfall berichtet.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Mortalität aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Patientenpopulation | N | n (%) |
|--|----------|--------------|
| Studie | | |
| <i>Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1)</i> | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 29 | 0 |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 157 | 1 (0,6) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 22 | 0 |
| Gepoolt | 208 | 1 (0,5) |
| <i>Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2)</i> | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 64 | 0 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 4 | 0 |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 1 | 0 |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 2 | 0 |
| Gepoolt | 71 | 0 |
| <i>Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3)</i> | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 73 | 0 |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | |

Innerhalb der Gruppe der HCV-Genotyp-3-infizierten Patienten verstarb insgesamt ein Patient. Dieser Todesfall wurde in der Studie M13-594 (ENDURANCE-III) berichtet.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Mortalität aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population)

| Patientenpopulation | N | n (%) |
|--|----------|--------------|
| Studie | | |
| <i>HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1)</i> | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 46 | 0 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 16 | 0 |
| Gepoolt | 62 | 0 |
| <i>HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 4.2)</i> | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 16 | 0 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 1 | 0 |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 4 | 0 |
| Gepoolt | 21 | 0 |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | |

Für Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion wurde für keine der Studien ein Todesfall berichtet.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Mortalität aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion (Safety-Population)

| Patientenpopulation | N | n (%) |
|--|----------|--------------|
| Studie | | |
| <i>HCV-GT5/6-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 5.1)</i> | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 12 | 0 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 3 | 0 |
| Gepoolt | 15 | 0 |
| <i>HCV-GT5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 5.2)</i> | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 9 | 0 |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | |

In keiner der Studien mit Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion wurden Todesfälle berichtet.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Mortalität aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Patientenpopulation | N | n (%) |
|---|----------|--------------|
| Studie | | |
| <i>Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6)</i> | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 80 | 0 |
| Abkürzungen: N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | |

In Studie M13-596 (MAGELLAN-II) verstarb keiner der Lebertransplantationspatienten.

Tabelle 4-82: Erklärung zu den Ergebnissen für Mortalität je relevanter Fragestellung

| Patientenpopulation Studie | N | n (%) | Todesgrund | Kausaler Zusammenhang mit G/P |
|---|-----|---------|--|-------------------------------------|
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 34 | 1 (2,9) | Adenokarzinom | Wird nicht angenommen |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 90 | 2 (2,2) | Schlaganfall (n=1) Gehirnblutung (n=1) | Wird nicht angenommen |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 11 | 1 (9,1) | Gehirnblutung | Wird nicht angenommen |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 197 | 1 (0,5) | Pneumonie | Wird nicht angenommen |
| <i>HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2)</i> | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 31 | 1 (3,2) | Alkoholismus und koronaren Herzkrankheit | Wird nicht angenommen |
| <i>Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1)</i> | | | | |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 157 | 1 (0,6) | Heroinüberdosis | Wird nicht angenommen |
| Abkürzungen: G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | |

Es verstarben insgesamt nur 7 Patienten in den eingeschlossenen G/P-Studien. In allen Fällen wird kein kausaler Zusammenhang zwischen der Behandlung mit G/P und dem Todesgrund angenommen.

4.3.2.3.3.1.2 Anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-83: Operationalisierung von anhaltendem virologischen Ansprechen (SVR₁₂) – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| M14-867 (SURVEYOR-I) | Anteil an Patienten, welche ein SVR erreicht haben (nicht quantifizierbare HCV-RNA von unter 25 IU/mL), gemessen 12 bzw. 24 Wochen nach Behandlungsende. |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | Anteil an Patienten, welche ein SVR erreicht haben (nicht quantifizierbare HCV-RNA von unter 25 IU/mL), gemessen 12 bzw. 24 Wochen nach Behandlungsende. |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | Anteil an Patienten, welche ein SVR erreicht haben (nicht quantifizierbare HCV-RNA von unter 25 IU/mL), gemessen 12 bzw. 24 Wochen nach Behandlungsende. |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | Anteil an Patienten, welche ein SVR erreicht haben (nicht quantifizierbare HCV-RNA von unter 25 IU/mL), gemessen 12 bzw. 24 Wochen nach Behandlungsende. |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | Anteil an Patienten, welche ein SVR erreicht haben (nicht quantifizierbare HCV-RNA von unter 25 IU/mL), gemessen 12 Wochen nach Behandlungsende. |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | Anteil an Patienten, welche ein SVR erreicht haben (nicht quantifizierbare HCV-RNA von unter 25 IU/mL), gemessen 12 bzw. 24 Wochen nach Behandlungsende. |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | Anteil an Patienten, welche ein SVR erreicht haben (nicht quantifizierbare HCV-RNA von unter 25 IU/mL), gemessen 12 Wochen nach Behandlungsende. |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | Anteil an Patienten, welche ein SVR erreicht haben (nicht quantifizierbare HCV-RNA von unter 25 IU/mL), gemessen 12 bzw. 24 Wochen nach Behandlungsende. |
| M15-594 (CERTAIN-I) | Anteil an Patienten, welche ein SVR erreicht haben (nicht quantifizierbare HCV-RNA von unter 25 IU/mL), gemessen 12 bzw. 24 Wochen nach Behandlungsende. |
| Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; RNA: Ribonukleinsäure; SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen | |

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.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

SVR wurden in allen Studien definiert als das Absinken der HCV-RNA-Konzentration unter die Quantifizierbarkeitsgrenze. Relevanter Zeitpunkt ist primär 12 Wochen nach Behandlungsende. Die Erhebung des Endpunktes 24 Wochen nach Behandlungsende (SVR₂₄), wird zusätzlich dargestellt, sofern der SVR₂₄-Datenschnitt zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung vorlag. In diesen Fällen werden Konkordanzanalysen zwischen der SVR₁₂

und der SVR₂₄ präsentiert. Für die Studien M13-596 (MAGELLAN-II) und M14-730 (EXPEDITION-II) liegen noch keine Ergebnisse zur SVR₂₄ vor.

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse werden Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt SVR₁₂ durchgeführt. Dazu werden folgende verschiedene Imputationsmethoden für fehlende Werte angewandt, sofern verfügbar:

- Non-Responder-Imputation nach Backward-Imputation und Imputation durch Wert aus lokalem Labor (Primäre Analyse)
- LOCF-Methode
- Vorzeitiger Abbruch ohne virologisches Versagen=Ansprechen
- Vorzeitiger Abbruch ohne virologisches Versagen=Ausgeschlossen

Es werden im Folgenden lediglich Ergebnisse für Patienten, die mit G/P behandelt wurden, dargestellt, da in den vergleichenden Studien (ENDURANCE-III und CERTAIN-I) die Referenzbehandlung nicht der zVT entspricht oder als Mono- anstatt als Kombinationstherapie verabreicht wurde. Somit sind die Ergebnisse zwar generell als hoch verzerrt einzustufen, allerdings ist die SVR-Rate ein objektiv messbarer Endpunkt und somit aussagekräftig.

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.

HCV-Genotyp-1-PatientenTabelle 4-84: Ergebnisse für SVR₁₂ und SVR₂₄ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Fehlende Werte=Versagen (Primäre Analyse) | | | | LOCF (Sensitivitätsanalyse) | | Vorzeitiger Abbruch ohne virologisches Versagen=Ausgeschlossen (Sensitivitätsanalyse) ^a | | Vorzeitiger Abbruch ohne virologisches Versagen=Ansprechen (Sensitivitätsanalyse) | |
|---|--|------------|-------------------|------------|--------------------------------|------------|---|------------|--|------------|
| | SVR ₁₂ | | SVR ₂₄ | | SVR ₁₂ | | SVR ₁₂ | | SVR ₁₂ | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | | | | | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 34 | 33 (97,1) | 34 | 31 (91,2) | 34 | 34 (100) | 33 | 33 (100) | 34 | 34 (100) |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 351 | 348 (99,1) | 351 | 343 (94,7) | 351 | 349 (99,4) | 349 | 348 (99,7) | 351 | 350 (99,7) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 87 | 87 (100) | | n.e. | 87 | 87 (100) | 87 | 87 (100) | 87 | 87 (100) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 132 | 131 (99,2) | 132 | 130 (98,5) | 132 | 132 (100) | 131 | 131 (100) | 132 | 132 (100) |
| M15-594 (CERTAIN-I) mit Nierenfunktionsstörungen | 3 | 3 (100) | 3 | 3 (100) | 3 | 3 (100) | 3 | 3 (100) | 3 | 3 (100) |
| Gepoolt | 607 | 602 (99,2) | 520 | 509 (97,9) | 607 | 605 (99,7) | 603 | 602 (99,8) | 607 | 606 (99,8) |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 90 | 89 (98,9) | 90 | 84 (93,3) | 90 | 89 (98,9) | 89 | 89 (100) | 90 | 89 (98,9) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 10 | 10 (100) | | n.e. | 10 | 10 (100) | 10 | 10 (100) | 10 | 10 (100) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 11 | 9 (81,8) | 11 | 9 (81,8) | 11 | 10 (90,9) | 9 | 9 (100) | 11 | 11 (100) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 42 | 41 (97,6) | 42 | 41 (97,6) | 42 | 41 (97,6) | 42 | 41 (97,6) | 42 | 41 (97,6) |
| Gepoolt | 153 | 149 (97,4) | 143 | 134 (93,7) | 153 | 150 (98,0) | 150 | 149 (99,3) | 153 | 151 (98,7) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; LOCF: Last Observation Carried Forward; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.e.: nicht erreicht; SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen | | | | | | | | | | |
| a: eigene Berechnung ausgenommen die Ergebnisse der M14-867 (SURVEYOR-I) Studie | | | | | | | | | | |

HCV-Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose

In der Studie M14-867 (SURVEYOR-I) erreichten 33 (97,1%) von 34 Patienten eine SVR₁₂. Ein Patient brach die Behandlung vorzeitig aufgrund eines UE ab. Dieser Patient wies eine SVR₄ auf, verstarb jedoch vor der SVR₁₂-Visite an einem Adenokarzinom. In den Sensitivitätsanalysen liegt die SVR₁₂ jeweils bei 100%. Die SVR₂₄ erreichten 31 (91,2%) Patienten. Zusätzlich zu dem vor der SVR₁₂-Visite verstorbenen Patienten wurden zwei weitere Patienten als Nichtansprecher eingestuft, da sie zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine SVR₂₄-Daten aufwiesen.

In der Studie M13-590 (ENDURANCE-I) erreichten 348 (99,1%) von 351 Patienten eine SVR₁₂. Die SVR₂₄ erreichten 343 (94,8%) Patienten.

Alle Patienten in der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) erreichten eine SVR₁₂. Beide durchgeführten Sensitivitätsanalysen zeigten dieselbe Rate. Für diese Studie lagen noch keine SVR₂₄ Daten vor.

In der Studie M15-594 (CERTAIN-I) wurde die SVR₁₂ von 99,2% der Patienten erreicht. Die SVR₂₄ wurde von 130 von 132 Patienten erreicht (98,5%). Für die durchgeführten Sensitivitätsanalysen ergab sich jeweils eine SVR₁₂ von 100%.

In der Studie M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörungen) zeigten 3 von 3 Patienten eine SVR₁₂ (100%). Dasselbe gilt für die SVR₂₄ und die durchgeführten Sensitivitätsanalysen.

Für die gepoolten Ergebnisse ergab sich eine SVR₁₂ von 99,2%. Auch in den Sensitivitätsanalysen lag die SVR₁₂ jeweils über 99%. Die SVR₂₄ lag bei 97,9%.

HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose

In der Studie M14-172 (EXPEDITION-I) erreichten 98,9% der Patienten eine SVR₁₂. Dieselbe Rate wurde bei den Sensitivitätsanalysen erreicht, in der Analyse „Vorzeitiger Abbruch ohne virologisches Versagen=Ausgeschlossen,“ liegt die SVR₁₂-Rate sogar bei 100%. Die SVR₂₄ erreichten 93,3% der Patienten.

In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) erreichten sowohl in der primären Analyse als auch in den Sensitivitätsanalysen 10 von 10 Patienten (100%) eine SVR₁₂. Für diese Studie lagen noch keine SVR₂₄ Daten vor.

In der Studie M15-462 (EXPEDITION-IV) erreichten 9 von 11 Patienten (81,8%) eine SVR₁₂ und eine SVR₂₄. Die LOCF-Analyse der SVR₁₂ zeigte eine Rate von 90,9%, die Sensitivitätsanalysen „Vorzeitiger Abbruch ohne virologisches Versagen=Ansprechen“ und „Vorzeitiger Abbruch ohne virologisches Versagen=Ausgeschlossen“ sogar jeweils 100%.

In Studie M15-594 (CERTAIN-I) lag die SVR₁₂ bei 97,6%. Für die Sensitivitätsanalysen ergab sich jeweils der gleiche Anteil. Auch die SVR₂₄ liegt bei 97,6%.

Die gepoolten Ergebnisse zeigten eine SVR₁₂ von 97,4%, die SVR₂₄ lag bei 93,7%.

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

Tabelle 4-85: Ergebnisse für SVR₁₂ und SVR₂₄ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Fehlende Werte=Versagen (Primäre Analyse) | | | | LOCF (Sensitivitätsanalyse) | | Vorzeitiger Abbruch ohne virologisches Versagen=Ausgeschlossen (Sensitivitätsanalyse) ^a | | Vorzeitiger Abbruch ohne virologisches Versagen=Ansprechen (Sensitivitätsanalyse) | |
|---|--|------------|-------------------|------------|--------------------------------|------------|---|------------|--|------------|
| | SVR ₁₂ | | SVR ₂₄ | | SVR ₁₂ | | SVR ₁₂ | | SVR ₁₂ | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 197 | 193 (98,0) | 197 | 190 (96,4) | 197 | 194 (98,5) | 193 | 193 (100)- | 197 | 195 (99,0) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 9 | 9 (100) | n.e. | | 9 | 9 (100) | 9 | 9 (100) | 9 | 9 (100) |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörungen) | 7 | 7 (100) | 7 | 7 (100) | 7 | 7 (100) | 7 | 7 (100) | 7 | 7 (100) |
| Gepoolt | 213 | 209 (98,1) | 204 | 197 (96,6) | 213 | 210 (98,6) | 209 | 209 (100) | 213 | 211 (99,1) |
| HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2) | | | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 31 | 31 (100) | 30 | 31 (96,8) | 31 | 31 (100) | 31 | 31 (100) | 31 | 31 (100) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 1 | 0 | - | - | 1 | 1 (100) | 1 | 1 (100) | 1 | 1 (100) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 4 | 4 (100) | 4 | 4 (100) | 4 | 4 (100) | 4 | 4 (100) | 4 | 4 (100) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 20 | 20 (100) | 20 | 19 (95,0) | 20 | 20 (100) | 20 | 20 (100) | 20 | 20 (100) |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörungen) | 2 | 2 (100) | 2 | 2 (100) | 2 | 2 (100) | 2 | 2 (100) | 2 | 2 (100) |
| Gepoolt | 58 | 57 (98,3) | 57 | 56 (98,2) | 58 | 58 (100) | 2 | 2 (100) | 58 | 58 (100) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; LOCF: Last Observation Carried Forward; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.e.: nicht erreicht; SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen | | | | | | | | | | |
| a: eigene Berechnung | | | | | | | | | | |

HCV-Genotyp-2-Patienten ohne Zirrhose

In Studie M14-868 (SURVEYOR-II) wiesen die Patienten eine SVR₁₂-Rate von 98,0% auf. Die LOCF-Analyse zeigte eine SVR₁₂ von 98,5% und die Sensitivitätsanalyse in der vorzeitiger Abbruch ohne virologisches Versagen als Ansprechen gewertet wurde 99,0%. Die Sensitivitätsanalyse „Vorzeitiger Abbruch ohne virologisches Versagen=Ausgeschlossen“ zeigt eine SVR₁₂-Rate von 100%. Die SVR₂₄ erreichten 190 von 197 Patienten (96,4%).

In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) erreichten alle 9 Patienten (100%) sowohl für die primäre Analyse, als auch für die Sensitivitätsanalysen eine SVR₁₂. Eine SVR₂₄ lag für diese Studie noch nicht vor.

In der Studie M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörungen) zeigten alle durchgeführten Analysen inklusive Sensitivitätsanalysen eine SVR-Rate von 100%.

Die SVR₁₂ lag bei den gepoolten Ergebnissen bei 98,1%. Bei den Sensitivitätsanalysen lag die Rate bei 98,6% bzw. 99,1%. Die SVR₂₄ betrug 96,6%.

HCV-Genotyp-2-Patienten mit kompensierter Zirrhose

In Studie M14-172 (EXPEDITION-I) erreichten alle Patienten eine SVR₁₂. Dieselbe Rate wurde bei den Sensitivitätsanalysen erreicht. Die SVR₂₄ erreichten 30 von 31 Patienten (96,8%).

In Studie M14-730 (EXPEDITION-II) erreichte der eingeschlossene Patient keine SVR₁₂. Für die Sensitivitätsanalysen wies der Patient aber eine SVR₁₂ auf. Die SVR₂₄ Daten lagen für diese Studie noch nicht vor.

In der Studie M15-462 (EXPEDITION-IV) zeigten alle durchgeführten Analysen inklusive Sensitivitätsanalysen eine SVR-Rate von 100%.

Die Studie M15-594 (CERTAIN-I) zeigte für die SVR₁₂ und in den durchgeführten Sensitivitätsanalysen eine Rate von 100%. Die SVR₂₄ erreichten 95,0% der Patienten.

In der Studie M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörungen) zeigt sich in allen durchgeführten Analysen inklusive Sensitivitätsanalysen eine SVR-Rate von 100%.

In den gepoolten Ergebnissen zeigt sich eine SVR₁₂ von 98,3%. In beiden Sensitivitätsanalysen liegt die SVR₁₂ bei 100%, die SVR₂₄ liegt bei 98,2%.

HCV-Genotyp-3-Patienten

Tabelle 4-86: Ergebnisse für SVR₁₂ und SVR₂₄ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Fehlende Werte=Versagen (Primäre Analyse) | | | | LOCF (Sensitivitätsanalyse) | | Vorzeitiger Abbruch ohne virologisches Versagen=Ausgeschlossen (Sensitivitätsanalyse) ^a | | Vorzeitiger Abbruch ohne virologisches Versagen=Ansprechen (Sensitivitätsanalyse) | |
|---|--|------------|-------------------|------------|--------------------------------|-----------|---|------------|--|------------|
| | SVR ₁₂ | | SVR ₂₄ | | SVR ₁₂ | | SVR ₁₂ | | SVR ₁₂ | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 27 | 26 (96,6) | 27 | 26 (96,3) | 27 | 27 (100) | 26 | 26 (100) | 27 | 27 (100) |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 157 | 149 (94,9) | 157 | 143 (91,1) | 157 | 157 (100) | 149 | 155 (96,1) | 157 | 151 (96,2) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 22 | 21 (95,5) | n.e. | | 22 | 22 (100) | 22 | 22 (100) | 22 | 22 (100) |
| Gepoolt | 206 | 196 (95,1) | 184 | 169 (91,8) | 206 | 206 (100) | 197 | 203 (95,6) | 206 | 200 (97,1) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 64 | 63 (98,4) | 64 | 61 (95,3) | 64 | 64 (100) | 63 | 63 (100) | 64 | 64 (100) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 4 | 3 (75,0) | - | - | 4 | 3 (75,0) | 4 | 3 (75,0) | 4 | 3 (75,0) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 1 | 1 (100) | 1 | 1 (100) | 1 | 1 (100) | 1 | 1 (100) | 1 | 1 (100) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 2 | 2 (100) | 2 | 2 (100) | 2 | 2 (100) | 2 | 2 (100) | 2 | 2 (100) |
| Gepoolt | 71 | 69 (97,2) | 67 | 64 (95,5) | 71 | 70 (98,6) | 70 | 70 (100) | 71 | 70 (98,6) |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 73 | 69 (94,5) | 73 | 68 (93,2) | 73 | 69 (94,5) | 70 | 69 (98,6) | 73 | 69 (94,5) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; LOCF: Last Observation Carried Forward; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.e.: nicht erreicht; SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen | | | | | | | | | | |
| a: eigene Berechnung | | | | | | | | | | |

Therapienaive HCV-Genotyp-3-Patienten ohne Zirrhose

In Studie M14-868 (SURVEYOR-II) wiesen die Patienten eine SVR₁₂- und SVR₂₄-Rate von jeweils 96,6% auf. Die Sensitivitätsanalysen der SVR₁₂ zeigten jeweils eine Rate von 100%.

In der Studie M13-594 (ENDURANCE-III) erreichten 149 von 157 Patienten (94,9%) eine SVR₁₂. In den Sensitivitätsanalysen liegt die SVR₁₂ mittels LOCF bei 100%, mittels „Vorzeitiger Abbruch ohne virologisches Versagen=Ansprechen“ bei 96,2% und mittels „Vorzeitiger Abbruch ohne virologisches Versagen=Ausgeschlossen“ bei 96,1%. Die SVR₂₄ erreichten 143 (91,1%) Patienten.

In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) lag die SVR₁₂-Rate bei 95,5%. In den Sensitivitätsanalysen lag die Rate bei 100%. Eine SVR₂₄ lag für diese Studie noch nicht vor.

Therapienaive HCV-Genotyp-3-Patienten mit kompensierter Zirrhose

In der Studie M14-868 (SURVEYOR-II) zeigten 63 von 64 Patienten eine SVR₁₂ (98,4%). In den Sensitivitätsanalysen wurde eine SVR-Rate von 100% erreicht. Die SVR₂₄ erreichten 95,3% der Patienten.

In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) erreichten 3 von 4 (75,0%) Patienten eine SVR₁₂. Dieses Ergebnis wurde in den Sensitivitätsanalysen bestätigt. Eine SVR₂₄ lag für diese Studie noch nicht vor.

Die Studien M15-462 (EXPEDITION-IV) und M15-594 (CERTAIN-I) zeigten für alle durchgeführten Analysen inklusive Sensitivitätsanalysen eine SVR-Rate von 100%.

Vorbehandelte HCV-Genotyp-3-Patienten

In der Studie M14-868 (SURVEYOR-II) erreichten 69 von 73 (94,5%) Patienten eine SVR₁₂. In den Sensitivitätsanalysen wurde dieselbe Rate erreicht. Bei „Vorzeitiger Abbruch ohne virologisches Versagen=Ausgeschlossen“ liegt die SVR₁₂ bei 98,6%. Eine SVR₂₄ erreichten 68 Patienten (93,2%).

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

Tabelle 4-87: Ergebnisse für SVR₁₂ und SVR₂₄ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Fehlende Werte=Versagen (Primäre Analyse) | | | | LOCF (Sensitivitätsanalyse) | | Vorzeitiger Abbruch ohne virologisches Versagen=Ausgeschlossen (Sensitivitätsanalyse) ^a | | Vorzeitiger Abbruch ohne virologisches Versagen=Ansprechen (Sensitivitätsanalyse) | |
|---|--|-----------|-------------------|-----------|--------------------------------|-----------|---|----------|--|----------|
| | SVR ₁₂ | | SVR ₂₄ | | SVR ₁₂ | | SVR ₁₂ | | SVR ₁₂ | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1)</i> | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 46 | 43 (93,5) | 46 | 43 (93,5) | 46 | 45 (97,8) | 43 | 43 (100) | 46 | 46 (100) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 16 | 16 (100) | | n.e. | 16 | 16 (100) | 16 | 16 (100) | 16 | 16 (100) |
| Gepoolt | 62 | 59 (95,2) | 46 | 43 (93,5) | 62 | 61 (98,4) | 59 | 59 (100) | 62 | 62 (100) |
| <i>HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 4.2)</i> | | | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 16 | 16 (100) | 16 | 14 (87,5) | 16 | 16 (100) | 16 | 16 (100) | 16 | 16 (100) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 1 | 1 (100) | - | - | 1 | 1 (100) | 1 | 1 (100) | 1 | 1 (100) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 4 | 4 (100) | 4 | 4 (100) | 4 | 4 (100) | 4 | 4 (100) | 4 | 4 (100) |
| Gepoolt | 21 | 21 (100) | 20 | 18 (90,0) | 21 | 21 (100) | 21 | 21 (100) | 21 | 21 (100) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; LOCF: Last Observation Carried Forward; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.e.: nicht erreicht; SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen | | | | | | | | | | |
| a: eigene Berechnung | | | | | | | | | | |

HCV-Genotyp-4-Patienten ohne Zirrhose

In Studie M14-868 (SURVEYOR-II) wiesen die Patienten eine SVR₁₂- und SVR₂₄-Rate von jeweils 93,5% auf. Die LOCF-Analyse ergab eine SVR₁₂-Rate von 97,8%; bei Wertung von vorzeitigem Abbruch ohne virologisches Versagen als Ansprechen oder als Ausgeschlossen, liegt die SVR₁₂-Rate jeweils bei 100%.

In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) zeigten 16 von 16 Patienten eine SVR₁₂. Die Rate von 100% war auch für die Sensitivitätsanalysen zu beobachten. Für diese Studie lagen noch keine SVR₂₄-Daten vor.

Die gepoolten Ergebnisse zeigen eine SVR₁₂ von 95,2%. Die SVR₂₄ liegt insgesamt bei 93,5%.

HCV-Genotyp-4-Patienten mit kompensierter Zirrhose

In Studie M14-172 (EXPEDITION-I) wiesen die Patienten eine SVR₁₂-Rate von 100% auf. Dieselbe Rate wurde in den Sensitivitätsanalysen erreicht. Die SVR₂₄ erreichten 14 von 16 Patienten (87,5%).

In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) war in dieser Subpopulation nur ein Patient eingeschlossen. Dieser wies eine SVR₁₂ auf. Dies galt auch für die Sensitivitätsanalysen.

In Studie M15-462 (EXPEDITION-IV) zeigte sich in allen durchgeführten Analysen inklusive Sensitivitätsanalysen eine SVR-Rate von 100%.

Die gepoolten Ergebnisse zeigen eine SVR₁₂ von 100%. Die SVR₂₄ liegt bei 90%.

HCV-Genotyp-5/6-Patienten

Tabelle 4-88: Ergebnisse für SVR₁₂ und SVR₂₄ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion (ITT-Population)

| Studie | Fehlende Werte=Versagen (Primäre Analyse) | | | | LOCF (Sensitivitätsanalyse) | | Vorzeitiger Abbruch ohne virologisches Versagen=Ausgeschlossen (Sensitivitätsanalyse) ^a | | Vorzeitiger Abbruch ohne virologisches Versagen=Ansprechen (Sensitivitätsanalyse) | |
|---|--|-----------|-------------------|----------|--------------------------------|----------|---|----------|--|----------|
| | SVR ₁₂ | | SVR ₂₄ | | SVR ₁₂ | | SVR ₁₂ | | SVR ₁₂ | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT5/6-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 5.1)</i> | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 12 | 11 (91,7) | 12 | 12 (100) | 12 | 12 (100) | 11 | 11 (100) | 12 | 12 (100) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 3 | 3 (100) | n.e. | | 3 | 3 (100) | 3 | 3 (100) | 3 | 3 (100) |
| Gepoolt | 15 | 14 (93,3) | 12 | 12 (100) | 15 | 15 (100) | 14 | 14 (100) | 15 | 15 (100) |
| <i>HCV-GT5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 5.2)</i> | | | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 9 | 9 (100) | 9 | 9 (100) | 9 | 9 (100) | 9 | 9 (100) | 9 | 9 (100) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; LOCF: Last Observation Carried Forward; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.e.: nicht erreicht; SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen a: eigene Berechnung | | | | | | | | | | |

HCV-Genotyp-5/6-Patienten ohne Zirrhose

In der Studie M14-868 (SURVEYOR-II) erreichten 11 von 12 (91,7%) Patienten eine SVR₁₂. In den Sensitivitätsanalysen wurde jeweils eine Rate von 100% erreicht; auch die SVR₂₄ erreichten alle 12 Patienten.

Alle drei Patienten in Studie M14-730 (EXPEDITION-II) erreichten die SVR₁₂. Auch in den Sensitivitätsanalysen liegt die SVR-Rate bei 100%.

Die SVR₁₂ liegt insgesamt bei 93,3%, während alle weiteren gepoolten Analysen eine Rate von 100% zeigen.

HCV-Genotyp-5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose

In der Studie M14-172 (EXPEDITION-I) erreichten alle Patienten die SVR₁₂ und die SVR₂₄. Auch in den Sensitivitätsanalysen erreichten 100% der Patienten eine SVR₁₂.

Lebertransplantationspatienten

Tabelle 4-89: Ergebnisse für SVR₁₂ und SVR₂₄ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (ITT-Population)

| Studie | Fehlende Werte=Versagen (Primäre Analyse) | | | | LOCF (Sensitivitätsanalyse) | | Vorzeitiger Abbruch ohne virologisches Versagen=Ausgeschlossen (Sensitivitätsanalyse) ^a | | Vorzeitiger Abbruch ohne virologisches Versagen=Ansprechen (Sensitivitätsanalyse) | |
|--|--|-----------|-------------------|-------|--------------------------------|-----------|---|----------|--|-----------|
| | SVR ₁₂ | | SVR ₂₄ | | SVR ₁₂ | | SVR ₁₂ | | SVR ₁₂ | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 80 | 78 (97,5) | n.e. | | 80 | 79 (98,8) | 78 | 78 (100) | 80 | 79 (98,8) |
| Abkürzungen: LOCF: Last Observation Carried Forward; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.e.: nicht erreicht; SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen a: eigene Berechnung | | | | | | | | | | |

In Studie M13-596 (MAGELLAN-II) erreichten 78 von 80 (97,5%) Patienten eine SVR₁₂. In den Sensitivitätsanalysen zeigt sich jeweils eine Rate von 98,8%. Hinsichtlich „Vorzeitiger Abbruch ohne virologisches Versagen=Ausgeschlossen“ liegt die SVR₁₂ jedoch bei 100%. Die SVR₂₄ liegt für diese Studie noch nicht vor.

Untersuchung der Konkordanz zwischen SVR₁₂ und SVR₂₄

In den folgenden Tabellen werden die Ergebnisse der Konkordanzanalyse für die Studien dargestellt, für die der SVR₂₄-Datenschnitt zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung vorlag.

Tabelle 4-90: Konkordanzanalyse für SVR₁₂ und SVR₂₄ für Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion

| Patientenpopulation | N | Übereinstimmung in % |
|---|----------|-----------------------------|
| Studie | | |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 34 | 94,1 |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 351 | 98,6 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | | n.e. |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 132 | 99,2 |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörungen) | 3 | 100 |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 90 | 94,4 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | | n.e. |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 11 | 100 |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 42 | 100 |
| Übereinstimmung=Anteil Patienten die sowohl zu Woche 12 als auch zu Woche 24 als Ansprecher oder zu beiden Zeitpunkten als Nichtansprecher eingestuft wurden (basierend auf Imputationsmethode der primären Analyse). | | |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.e.: nicht erreicht | | |

Tabelle 4-91: Konkordanzanalyse für SVR₁₂ und SVR₂₄ für Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion

| Patientenpopulation | N | Übereinstimmung in % |
|---|----------|-----------------------------|
| Studie | | |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 197 | 98,5 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | | n.e. |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörungen) | 7 | 100 |
| <i>HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2)</i> | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 31 | 96,8 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | | n.e. |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 4 | 100 |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 20 | 95,0 |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörungen) | 2 | 100 |
| Übereinstimmung=Anteil Patienten die sowohl zu Woche 12 als auch zu Woche 24 als Ansprecher oder zu beiden Zeitpunkten als Nichtansprecher eingestuft wurden (basierend auf Imputationsmethode der primären Analyse). | | |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.e.: nicht erreicht | | |

Tabelle 4-92: Konkordanzanalyse für SVR₁₂ und SVR₂₄ für Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion

| Patientenpopulation | N | Übereinstimmung in % |
|---|----------|-----------------------------|
| Studie | | |
| <i>Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1)</i> | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 29 | 93,1 |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 157 | 94,9 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | | n.e. |
| <i>Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2)</i> | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 64 | 96,9 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | | n.e. |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 4 | 100 |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 2 | 100 |
| <i>Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3)</i> | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 73 | 98,6 |
| Übereinstimmung=Anteil Patienten die sowohl zu Woche 12 als auch zu Woche 24 als Ansprecher oder zu beiden Zeitpunkten als Nichtansprecher eingestuft wurden (basierend auf Imputationsmethode der primären Analyse). | | |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.e.: nicht erreicht | | |

Tabelle 4-93: Konkordanzanalyse für SVR₁₂ und SVR₂₄ für Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion

| Patientenpopulation | N | Übereinstimmung in % |
|---|----------|-----------------------------|
| Studie | | |
| <i>HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1)</i> | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 46 | 100 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | | n.e. |
| <i>HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 4.2)</i> | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 16 | 87,5 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | | n.e. |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 4 | 100 |
| Übereinstimmung=Anteil Patienten die sowohl zu Woche 12 als auch zu Woche 24 als Ansprecher oder zu beiden Zeitpunkten als Nichtansprecher eingestuft wurden (basierend auf Imputationsmethode der primären Analyse). | | |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.e.: nicht erreicht | | |

Tabelle 4-94: Konkordanzanalyse für SVR₁₂ und SVR₂₄ für Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion

| Patientenpopulation | N | Übereinstimmung in % |
|---|----------|-----------------------------|
| Studie | | |
| HCV-GT5/6-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 5.1) | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 12 | 91,7 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | | n.e. |
| HCV-GT5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 5.2) | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 9 | 100 |
| Übereinstimmung=Anteil Patienten die sowohl zu Woche 12 als auch zu Woche 24 als Ansprecher oder zu beiden Zeitpunkten als Nichtansprecher eingestuft wurden (basierend auf Imputationsmethode der primären Analyse). | | |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.e.: nicht erreicht | | |

Tabelle 4-95: Konkordanzanalyse für SVR₁₂ und SVR₂₄ für Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion

| Patientenpopulation | N | Übereinstimmung in % |
|---|----------|-----------------------------|
| Studie | | |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | | n.e. |
| Übereinstimmung=Anteil Patienten die sowohl zu Woche 12 als auch zu Woche 24 als Ansprecher oder zu beiden Zeitpunkten als Nichtansprecher eingestuft wurden (basierend auf Imputationsmethode der primären Analyse). | | |
| Abkürzungen: N: Anzahl Patienten in der Analyse; n.e.: nicht erreicht | | |

Die Konkordanz wurde berechnet als der Anteil Patienten, die sowohl 12 Wochen als auch 24 Wochen nach Behandlungsende das gleiche Ergebnis hinsichtlich eines SVR aufwiesen, also zu beiden Zeitpunkten ansprachen oder zu beiden Zeitpunkten nicht ansprachen. Die Konkordanz liegt über alle Teilpopulationen und Studien hinweg mit einer Ausnahme bei deutlich über 90%, oft sogar bei 100%. Die zeigt, dass die SVR₁₂ ein aussagekräftiger Endpunkt ist, der äquivalent zu dem Vorgehen in den jeweiligen Studien hier als primärer Endpunkt herangezogen wird.

4.3.2.3.1.3 Symptomatik anhand des FSS – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-96: Operationalisierung von Symptomatik anhand des FSS – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|-----------------------------|---|
| M14-867 (SURVEYOR-I) | <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten mit Anstieg des FSS-Gesamtscores ab Baseline um mindestens 0,7 Punkte • Veränderung ab Baseline hinsichtlich des FSS-Gesamtscores |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten mit Anstieg des FSS-Gesamtscores ab Baseline um mindestens 0,7 Punkte • Veränderung ab Baseline hinsichtlich des FSS-Gesamtscores |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | Nicht erhoben |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten mit Anstieg des FSS-Gesamtscores ab Baseline um mindestens 0,7 Punkte • Veränderung ab Baseline hinsichtlich des FSS-Gesamtscores |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten mit Anstieg des FSS-Gesamtscores ab Baseline um mindestens 0,7 Punkte • Veränderung ab Baseline hinsichtlich des FSS-Gesamtscores |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten mit Anstieg des FSS-Gesamtscores ab Baseline um mindestens 0,7 Punkte • Veränderung ab Baseline hinsichtlich des FSS-Gesamtscores |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten mit Anstieg des FSS-Gesamtscores ab Baseline um mindestens 0,7 Punkte • Veränderung ab Baseline hinsichtlich des FSS-Gesamtscores |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten mit Anstieg des FSS-Gesamtscores ab Baseline um mindestens 0,7 Punkte • Veränderung ab Baseline hinsichtlich des FSS-Gesamtscores |
| M15-594 (CERTAIN-I) | <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten mit Anstieg des FSS-Gesamtscores ab Baseline um mindestens 0,7 Punkte • Veränderung ab Baseline hinsichtlich des FSS-Gesamtscores |
| FSS: Fatigue Severity Scale | |

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.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Fragebogen FSS enthält neun Aussagen, welche die Patienten jeweils auf einer Skala von 1 (trifft nicht zu) bis 7 (trifft voll zu) bewerten. Aus den Antworten wird schließlich der Mittelwert gebildet. Ein höherer Score entspricht dabei einer schwereren Ausprägung der Fatigue.

Hier werden zum einen Responderanalysen (Responsekriterium: Änderung des Score ab Baseline $\geq 0,7$) und zum anderen Analysen zur Veränderung des Score ab Baseline dargestellt. Zwar liegen für vereinzelte Studien Ergebnisse zu Woche 24 nach Behandlungsende vor, es wird jedoch auf die Ergebnisse zu Woche 12 nach Behandlungsende zurückgegriffen, da dies der primär relevante Zeitpunkt zur Beurteilung der Morbidität ist und zu diesem Zeitpunkt aus allen Studien Ergebnisse vorliegen.

Es werden hier lediglich Ergebnisse für Patienten, die mit G/P behandelt wurden, dargestellt, da in den vergleichenden Studien (ENDURANCE-III und CERTAIN-I) die Referenzbehandlung nicht der zVT entspricht oder als Mono- anstatt als Kombinationstherapie verabreicht wurde. Somit sind die Ergebnisse generell als hoch verzerrt einzustufen.

In den folgenden Tabellen sind die Anteile der Patienten dargestellt, die in den Studienarm eingeschlossen wurden, jedoch nicht zum Auswertungszeitpunkt einen Fragebogen beantwortet haben. Insgesamt zeigen sich über alle Studien hinweg niedrige Nichtberücksichtigungsanteile in den Analysen.

Tabelle 4-97: Nichtberücksichtigungsanteile beim FSS bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Auswertungszeitpunkt | |
|---|----------------------|--------------------|
| | EOT % (n/N) | 12 Wochen nach EOT |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 2,9% (1/34) | 2,9% (1/34) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 8,0% (7/87) | 4,6% (4/87) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 3,0% (4/132) | 0,8% (1/132) |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörung) | 0,0% (0/3) | 0,0% (0/3) |
| Gepoolt | 4,7% (12/256) | 2,3% (6/256) |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 4,4% (4/90) | 1,1% (1/90) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 0,0% (0/10) | 0,0% (0/10) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 9,1% (1/11) | 45,5% (5/11) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 7,1% (3/42) | 0,0% (0/42) |
| Gepoolt | 5,2% (8/153) | 3,9% (6/153) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; FSS: Fatigue Severity Scale; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus | | |

Tabelle 4-98: Nichtberücksichtigungsanteile beim FSS bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Auswertungszeitpunkt | |
|--|----------------------|--------------------|
| | EOT % (n/N) | 12 Wochen nach EOT |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 6,1% (12/197) | 1,5% (3/197) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 0,0% (0/9) | 0,0% (0/9) |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörung) | 14,3% (1/7) | 0,0% (0/7) |
| Gepoolt | 6,1% (13/213) | 1,4% (3/213) |
| <i>HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2)</i> | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 0,0% (0/31) | 3,2% (1/31) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 100% (1/1) | 100% (1/1) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 0,0% (0/4) | 0,0% (0/4) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 20,0% (4/20) | 0,0% (0/20) |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörung) | 0,0% (0/2) | 0,0% (0/2) |
| Gepoolt | 8,6% (5/58) | 3,4% (2/58) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | |

Tabelle 4-99: Nichtberücksichtigungsanteile beim FSS bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Auswertungszeitpunkt | |
|---|----------------------|--------------------|
| | EOT % (n/N) | 12 Wochen nach EOT |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 6,9% (2/29) | 10,3% (3/29) |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 1,3% (2/157) | 5,7% (9/157) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 9,1% (2/22) | 9,1% (2/22) |
| Gepoolt | 2,9% (6/208) | 6,7% (14/208) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 10,9% (7/64) | 4,7% (3/64) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 25,0% (1/4) | 0,0% (0/4) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 0,0% (0/2) | 0,0% (0/2) |
| Gepoolt | 11,4% (8/70) | 4,3% (3/70) |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 2,7% (2/73) | 1,4% (1/73) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus | | |

Tabelle 4-100: Nichtberücksichtigungsanteile beim FSS bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Auswertungszeitpunkt | |
|---|----------------------|--------------------|
| | EOT % (n/N) | 12 Wochen nach EOT |
| HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1) | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 13,0% (6/46) | 10,9% (5/46) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 6,3% (1/16) | 0,0% (0/16) |
| Gepoolt | 11,3% (7/62) | 8,1% (5/62) |
| HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 4.2) | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 0,0% (0/16) | 6,3% (1/16) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 0,0% (0/1) | 0,0% (0/1) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 25,0% (1/4) | 0,0% (0/4) |
| Gepoolt | 4,8% (1/21) | 4,8% (1/21) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus | | |

Tabelle 4-101: Nichtberücksichtigungsanteile beim FSS bei Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Auswertungszeitpunkt | |
|---|----------------------|--------------------|
| | EOT % (n/N) | 12 Wochen nach EOT |
| HCV-GT5/6-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 5.1) | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 0,0% (0/12) | 8,3% (1/12) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 0,0% (0/3) | 0,0% (0/3) |
| Gepoolt | 0,0% (0/15) | 6,7% (1/15) |
| HCV-GT5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 5.2) | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 11,1% (1/9) | 11,1% (1/9) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus | | |

Tabelle 4-102: Nichtberücksichtigungsanteile beim FSS bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Auswertungszeitpunkt | |
|---|----------------------|--------------------|
| | EOT % (n/N) | 12 Wochen nach EOT |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 13,8% (11/80) | 15,0% (12/80) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende | | |

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.

HCV-Genotyp-1-Patienten

Tabelle 4-103: Ergebnisse für die Symptomatik anhand des FSS (Zunahme des Gesamtscores ab Baseline um $\geq 0,7$ Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | EOT | | 12 Wochen nach EOT | |
|--|-----|-----------|--------------------|-----------|
| | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 33 | 7 (21,2) | 33 | 9 (27,3) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 80 | 22 (27,5) | 83 | 18 (21,7) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 128 | 30 (23,4) | 131 | 39 (29,8) |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörung) | 3 | 0 | 3 | 2 (66,7) |
| Gepoolt | 244 | 69 (28,3) | 250 | 68 (27,2) |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 86 | 17 (19,8) | 89 | 21 (23,6) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 10 | 2 (20,0) | 10 | 4 (40,0) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 10 | 5 (50,0) | 6 | 1 (16,7) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 39 | 11 (28,2) | 42 | 14 (45,0) |
| Gepoolt | 145 | 35 (24,1) | 147 | 40 (27,2) |
| Response=Anstieg des FSS-Gesamtscores um $\geq 0,7$ Punkte Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | |

HCV-Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose

Ein Ansprechen hinsichtlich des FSS-Gesamtscores (Anstieg des Scores um $\geq 0,7$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik.

Die Responderanalyse des FSS für die Studie M14-867 (SURVEYOR-I) ergab für 21,2% der Patienten einen Anstieg von mindestens 0,7 Punkten zu Behandlungsende. 12 Wochen nach Behandlungsende lag die Responserate bei 27,3%.

In Studie M14-730 (EXPEDITION-II) lag die FSS Responserate zu Behandlungsende bei 27,5%, 12 Wochen nach Behandlungsende bei 21,7%.

In der Studie M15-594 (CERTAIN-I) zeigten 23,4% der Patienten einen Anstieg des FSS-Gesamtscores von mindestens 0,7 Punkten zu Behandlungsende. 12 Wochen nach Behandlungsende lag die Responserate bei 29,8%.

In der Studie M15-594 (CERTAIN-I) erreichte kein Patient mit Nierenfunktionsstörung einen Anstieg des FSS-Gesamtscores von mindestens 0,7 Punkten zu Behandlungsende. 12 Wochen nach Behandlungsende lag die Responserate bei 66,7%.

Bei der Analyse der gepoolten Daten der Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose zeigt sich eine Responderate von 28,3% zu Behandlungsende und 12 Wochen nach Behandlungsende liegt sie bei 27,2%.

HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Ein Ansprechen hinsichtlich des FSS-Gesamtscores (Anstieg des Scores um $\geq 0,7$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik.

In Studie M14-172 (EXPEDITION-I) zeigten 19,8% der Patienten ein Anstieg von mindestens 0,7 Punkten im FSS-Gesamtscore zu Behandlungsende. 12 Wochen nach Behandlungsende lag die Responderate bei 23,6%.

In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) lag die FSS Responderate zu Behandlungsende bei 20,0%, 12 Wochen nach Behandlungsende bei 40%.

In Studie M14-730 (EXPEDITION-IV) lag die Responderate zu Behandlungsende bei 50,0% der Patienten. 12 Wochen nach Behandlungsende lag die Responderate bei 16,7%.

Die FSS-Responderate in Studie M15-594 (CERTAIN-I) lag bei 28,2% zu Behandlungsende und bei 45% 12 Wochen nach Behandlungsende.

Bei der Analyse der gepoolten Daten der Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose, ergab sich eine Responderate zu Behandlungsende von 24,1%. Die Responderate 12 Wochen nach Behandlungsende lag bei 27,2%.

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

Tabelle 4-104: Ergebnisse für die Symptomatik anhand des FSS (Veränderung des Gesamtscores ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Baseline | | Veränderung bis EOT | | Veränderung bis 12 Wochen nach EOT | |
|--|----------|------------|---------------------|-------------|------------------------------------|-------------|
| | N | MW (SD) | N | MW (SD) | N | MW (SD) |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 34 | 3,4 (1,59) | 33 | -0,1 (1,68) | 33 | -0,3 (1,41) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 85 | 3,7 (1,69) | 80 | -0,2 (1,51) | 83 | -0,3 (1,56) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 132 | 3,0 (1,42) | 128 | 0,0 (1,03) | 131 | 0,1 (1,16) |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörung) | 3 | 2,7 (1,68) | 3 | -1,5 (1,94) | 3 | 1,0 (1,39) |
| Gepoolt | 254 | 3,3 (1,54) | 244 | -0,1 (1,28) | 250 | -0,1 (1,33) |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 90 | 4,2 (1,79) | 86 | -0,3 (1,63) | 89 | -0,4 (1,82) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 10 | 3,7 (1,34) | 10 | -1,2 (2,56) | 10 | -0,1 (2,05) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 11 | 3,3 (1,78) | 10 | 0,3 (1,56) | 6 | -0,1 (1,74) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 42 | 2,7 (1,37) | 39 | 0,2 (1,21) | 42 | 0,2 (1,40) |
| Gepoolt | 153 | 3,7 (1,65) | 145 | -0,2 (1,57) | 147 | -0,2 (1,71) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SD: Standardabweichung | | | | | | |

HCV-Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose

In Studie M14-867 (SURVEYOR-I) zeigte sich von Baseline zu Behandlungsende eine mittlere Veränderung des FSS-Gesamtscores von -0,1 Punkten. Zu 12 Wochen nach Behandlungsende betrug die Veränderung von Baseline im Mittel -0,3 Punkte.

In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) betrug die mittlere Veränderung des FSS-Gesamtscores von Baseline zu Behandlungsende -0,2 Punkte. Die mittlere Veränderung zu 12 Wochen nach Behandlungsende betrug -0,3 Punkte.

In Studie M15-594 (CERTAIN-I) zeigte sich von Baseline zu Behandlungsende im Mittel keine Veränderung im FSS- Gesamtscore. 12 Wochen nach Behandlungsende betrug die mittlere Veränderung von Baseline 0,1 Punkte.

In der Studie M15-594 (CERTAIN-I) kam es in Patienten mit Nierenfunktionsstörung zu einer mittleren Veränderung des FSS-Gesamtscores von -1,5 Punkten von Baseline zu Behandlungsende. 12 Wochen nach Behandlungsende betrug die mittlere Veränderung von Baseline 1,0 Punkte.

Über alle Studien zu HCV-Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose hinweg zeigte sich im Vergleich zu Baseline an Behandlungsende und 12 Wochen nach Behandlungsende eine mittlere Veränderung des FSS-Gesamtscores von -0,1 Punkten.

HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose

In der Studie M14-172 (EXPEDITION-I) betrug die Veränderung des FSS-Gesamtscores von Baseline zu Behandlungsende im Mittel -0,3 Punkte. Zu 12 Wochen nach Behandlungsende war die Veränderung im Mittel bei -0,4 Punkten.

In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) nahm der FSS-Gesamtscore von Baseline zu Behandlungsende im Mittel um -1,2 Punkte ab. Die mittlere Veränderung 12 Wochen nach Behandlungsende war -0,1 Punkte.

In Studie M15-462 (EXPEDITION-IV) zeigte sich von Baseline zu Behandlungsende eine mittlere Veränderung des FSS-Gesamtscores von 0,3 Punkten. Die Veränderung 12 Wochen nach Behandlungsende betrug im Mittel -0,1 Punkte.

In der Studie M15-594 (CERTAIN-I) wurde zu Behandlungsende und 12 Wochen nach Behandlungsende im Vergleich zu Baseline eine Zunahme des FSS-Gesamtscores von durchschnittlich 0,2 Punkten festgestellt.

Bei der Analyse der gepoolten Daten der HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose, kam es im Vergleich zu Baseline bei Behandlungsende und 12 Wochen nach Behandlungsende zu einer leichten Zunahme des FSS-Gesamtscores um im Mittel -0,2 Punkten.

HCV-Genotyp-2-Patienten

Tabelle 4-105: Ergebnisse für die Symptomatik anhand des FSS (Zunahme des Gesamtscores ab Baseline um $\geq 0,7$ Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | EOT | | 12 Wochen nach EOT | |
|--|-----|-----------|--------------------|-----------|
| | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 184 | 42 (22,8) | 194 | 34 (17,5) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 9 | 1 (11,1) | 9 | 3 (33,3) |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörung) | 6 | 3 (50,0) | 7 | 1 (14,3) |
| Gepoolt | 199 | 46 (23,1) | 210 | 38 (18,1) |
| <i>HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2)</i> | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 31 | 12 (38,7) | 30 | 6 (20,0) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 4 | 2 (50,0) | 4 | 2 (50,0) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 16 | 4 (25,0) | 20 | 9 (45,0) |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörung) | 2 | 0 | 2 | 1 (50,0) |
| Gepoolt | 53 | 18 (34,0) | 56 | 18 (32,1) |
| Response=Anstieg des FSS-Gesamtscores um $\geq 0,7$ Punkte Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | |

HCV-Genotyp-2-Patienten ohne Zirrhose

Ein Ansprechen hinsichtlich des FSS-Gesamtscores (Anstieg des Scores um $\geq 0,7$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik.

In der Studie M14-868 (SURVEYOR-II) zeigten zu Behandlungsende 22,8% der Patienten einen Anstieg im FSS-Gesamtscore um mindestens 0,7 Punkte. Die Responderate lag 12 Wochen nach Behandlungsende bei 17,5%.

In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) lag die Responderate bei 11,1% zu Behandlungsende und bei 33,3% 12 Wochen nach Behandlungsende.

In der Studie M15-594 (CERTAIN-I) zeigten zu Behandlungsende 50% der Patienten mit Nierenfunktionsstörung einen Anstieg im FSS-Gesamtscore um mindestens 0,7 Punkte. Die Responderate lag 12 Wochen nach Behandlungsende bei 14,3%.

Die Analyse der gepoolten Daten der Genotyp 2 infizierten Patienten ohne kompensierte Zirrhose zeigt zu Behandlungsende eine Responderate von 23,1% und 12 Wochen nach Behandlungsende liegt sie bei 18,1%.

HCV-Genotyp-2-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Ein Ansprechen hinsichtlich des FSS-Gesamtscores (Anstieg des Scores um $\geq 0,7$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik.

In Studie M14-172 (EXPEDITION-I) zeigte sich zu Behandlungsende eine Responderate von 38,7%., 12 Wochen nach Behandlungsende lag die Responderate bei 23,6%.

In Studie M15-462 (EXPEDITION-IV) zeigte keiner der Patienten eine Response im FSS zu Behandlungsende. Die Responderate lag 12 Wochen nach Behandlungsende bei 25,0%.

In der Studie M15-594 (CERTAIN-I) zeigte sich in 25% der Patienten zu Behandlungsende ein Anstieg im FSS-Gesamtscore um mindestens 0,7 Punkte. Die Responderate lag 12 Wochen nach Behandlungsende bei 45%.

In der Studie M15-594 (CERTAIN-I) erreichte keiner der Patienten mit Nierenfunktionsstörung das FSS Responsekriterium eines Anstiegs von mindestens 0,7 Punkten. Die Responderate lag 12 Wochen nach Behandlungsende bei 50%.

Die Analyse der gepoolten Daten der Genotyp 2-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigen eine Responderate von 34,0% zu Behandlungsende und 12 Wochen nach Behandlungsende liegt sie bei 32,1%.

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

Tabelle 4-106: Ergebnisse für die Symptomatik anhand des FSS (Veränderung des Gesamtscores ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Baseline | | Veränderung bis EOT | | Veränderung bis 12 Wochen nach EOT | |
|--|----------|------------|---------------------|-------------|------------------------------------|--------------|
| | N | MW (SD) | N | MW (SD) | N | MW (SD) |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 197 | 3,8 (1,83) | 185 | -0,2 (1,42) | 194 | -0,4 (1,44)- |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 9 | 3,7 (2,08) | 9 | -0,6 (1,35) | 9 | 0,2 (2,42)- |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörung) | 7 | 2,5 (1,80) | 6 | 0,7 (1,79) | 7 | -0,4 (0,85)- |
| Gepoolt | 213 | 3,8 (1,84) | 200 | -0,2 (1,43) | 210 | -0,4 (1,46)- |
| <i>HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2)</i> | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 31 | 3,9 (1,42) | 31 | 0,3 (1,82) | 30 | 0,0 (1,54) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 1 | 3,0 (-) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 4 | 3,9 (1,53) | 4 | 1,1 (2,31) | 4 | 0,4 (2,14) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 20 | 3,2 (1,60) | 16 | 0,1 (1,45) | 20 | 0,4 (1,46) |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörung) | 2 | 3,6 (2,36) | 2 | -1,1 (1,65) | 2 | 0,2 (0,79) |
| Gepoolt | 58 | 3,6 (1,51) | 53 | 0,2 (1,73) | 56 | 0,2 (1,53) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SD: Standardabweichung | | | | | | |

HCV-Genotyp-2-Patienten ohne Zirrhose

In Studie M14-868 (SURVEYOR-II) zeigte sich zu Baseline ein mittlerer FSS-Gesamtscore von 3,8 Punkten. Die Veränderung zu Behandlungsende betrug im Mittel -0,2 Punkte. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende ergab sich eine mittlere Veränderung von -0,4 Punkten.

In Studie M14-730 (EXPEDITION-II) zeigte sich von Baseline zu Behandlungsende eine mittlere Veränderung des FSS-Gesamtscores um -0,6 Punkte. 12 Wochen nach Behandlungsende betrug die mittlere Veränderung 0,2 Punkte.

In Studie M15-594 (CERTAIN-I) zeigte sich in Patienten mit Nierenfunktionsstörung eine mittlere Veränderung des FSS-Gesamtscores von Baseline zu Behandlungsende um 0,7 Punkte. Die mittlere Veränderung 12 Wochen nach Behandlungsende betrug -0,4 Punkte.

In der Analyse der gepoolten Daten von HCV-Genotyp 2-Patienten ohne Zirrhose liegt die mittlere Veränderung des FSS-Gesamtscores von Baseline zu Behandlungsende bei -0,2 Punkten und 12 Wochen nach Behandlungsende bei -0,4 Punkten

HCV-Genotyp-2-Patienten mit kompensierter Zirrhose

In der Studie M14-172 (EXPEDITION-I) zeigte sich zu Baseline ein mittlerer FSS-Gesamtscore von 3,9 Punkten. Die Veränderung bis Behandlungsende betrug im Mittel 0,3 Punkte. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende ergab sich eine mittlere Veränderung des FSS-Gesamtscores von 0,0.

Die Subpopulation in der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) beinhaltete nur einen Patienten. Dieser wies zu Baseline einen FSS-Gesamtscore von 3 auf. Zu weiteren Visiten lagen keine Ergebnisse vor.

In der Studie M15-462 (EXPEDITION-IV) zeigte sich zu Baseline ein mittlerer FSS-Gesamtscore von 3,9 Punkten. Die Veränderung von Baseline zu Behandlungsende betrug im Mittel 1,1 Punkte. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende ergab sich eine mittlere Veränderung von 0,4 Punkten.

In Studie M15-594 (CERTAIN-I) zeigten die Patienten zu Behandlungsende im Vergleich zu Baseline einen im Mittel um 0,1 Punkte veränderten FSS-Gesamtscore. Die mittlere Veränderung 12 Wochen nach Behandlungsende betrug 0,4 Punkte.

In der Studie M15-594 (CERTAIN-I) kam es bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung von Baseline zu Behandlungsende zu einer mittleren Veränderung des FSS-Gesamtscores von -1,1 Punkten. Die Veränderung lag 12 Wochen nach Behandlungsende im Mittel bei 0,2 Punkten.

In der Analyse der gepoolten Daten der HCV-Genotyp 2-Patienten mit kompensierter Zirrhose liegt die mittlere Veränderung des FSS-Gesamtscores von Baseline zu Behandlungsende und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 0,2 Punkten.

HCV-Genotyp-3-Patienten

Tabelle 4-107: Ergebnisse für die Symptomatik anhand des FSS (Zunahme des Gesamtscores ab Baseline um $\geq 0,7$ Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | EOT | | 12 Wochen nach EOT | |
|--|-----|-----------|--------------------|-----------|
| | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 26 | 4 (15,4) | 26 | 5 (19,2) |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 139 | 21 (15,1) | 148 | 26 (17,6) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 20 | 4 (20,0) | 20 | 4 (20,0) |
| Gepoolt | 185 | 29 (15,7) | 194 | 35 (18,0) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 57 | 12 (21,1) | 61 | 12 (19,7) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 3 | 0 | 4 | 0 |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 2 | 0 | 2 | 0 |
| Gepoolt | 62 | 12 (19,4) | 67 | 12 (17,9) |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 70 | 20 (28,6) | 72 | 13 (18,1) |
| Response=Anstieg des FSS-Gesamtscores um $\geq 0,7$ Punkte Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | |

Therapienaive HCV-Genotyp-3-Patienten ohne Zirrhose

Ein Ansprechen hinsichtlich des FSS-Gesamtscores (Anstieg des Scores um $\geq 0,7$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik.

In der Studie M14-868 (SURVEYOR-II) zeigten zu Behandlungsende 15,4% der Patienten einen Anstieg im FSS-Gesamtscore von mindestens 0,7 Punkten. Die Responderate lag 12 Wochen nach Behandlungsende bei 19,2%.

Die Responderate in der Studie M13-594 (ENDURANCE-III) lag zu Behandlungsende bei 15,1%, 12 Wochen nach Behandlungsende bei 17,6%.

In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) lag die FSS Responderate sowohl zu Behandlungsende, als auch 12 Wochen nach Behandlungsende bei 20%.

In der Analyse der gepoolten Daten der therapienaiven Genotyp 3-Patienten ohne Zirrhose lag die Responderate zu Behandlungsende bei 15,7% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 18,0%.

Therapienaive HCV-Genotyp-3-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Ein Ansprechen hinsichtlich des FSS-Gesamtscores (Anstieg des Scores um $\geq 0,7$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik.

In der Studie M14-868 (SURVEYOR-II) zeigten 21,1% der Patienten einen Anstieg des FSS-Gesamtscores von mindestens 0,7 Punkten zu Behandlungsende. Die Responderate lag 12 Wochen nach Behandlungsende bei 19,7%.

In Studie M14-730 (EXPEDITION-II) und Studie M15-594 (CERTAIN-I) erfüllten keine Patienten das FSS Responsekriterium von 0,7 Punkten, weder zu Behandlungsende noch 12 Wochen nach Behandlungsende.

Die Responderate der gepoolten Daten sank von 19,4% zu Behandlungsende auf 18,1% bis 12 Wochen nach Behandlungsende.

Vorbehandelte HCV-Genotyp-3-Patienten

In der Studie M14-868 (SURVEYOR-II) zeigte sich in 28,6% der Patienten ein Anstieg von mindestens 0,7 Punkten im FSS-Gesamtscore zu Behandlungsende. Die Responderate lag 12 Wochen nach Behandlungsende bei 18,1%.

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

Tabelle 4-108: Ergebnisse für die Symptomatik anhand des FSS (Veränderung des Gesamtscores ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Baseline | | Veränderung bis EOT | | Veränderung bis 12 Wochen nach EOT | |
|--|----------|------------|---------------------|-------------|------------------------------------|-------------|
| | N | MW (SD) | N | MW (SD) | N | MW (SD) |
| <i>Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1)</i> | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 29 | 4,5 (1,75) | 27 | -0,4 (1,25) | 26 | -0,7 (1,76) |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 156 | 4,1 (1,61) | 155 | -0,5 (1,52) | 148 | -0,6 (1,67) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 21 | 3,4 (1,23) | 20 | -0,4 (1,42) | 20 | -0,7 (1,45) |
| Gepoolt | 206 | 4,1 (1,59) | 202 | -0,5 (1,48) | 194 | -0,6 (1,66) |
| <i>Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2)</i> | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 64 | 4,4 (1,95) | 57 | -0,3 (1,40) | 61 | -0,3 (1,51) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 4 | 3,4 (2,12) | 3 | -1,0 (1,48) | 4 | -0,8 (1,19) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 2 | 1,7 (0,39) | 2 | 0,1 (0,71) | 2 | 0,1 (0,71) |
| Gepoolt | 70 | 4,3 (1,93) | 62 | -0,3 (1,39) | 67 | -0,3 (1,48) |
| <i>Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3)</i> | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 73 | 3,8 (1,50) | 71 | -0,1 (1,69) | 72 | -0,4 (1,66) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SD: Standardabweichung | | | | | | |

Therapienaive HCV-Genotyp-3-Patienten ohne Zirrhose

In Studie M14-868 (SURVEYOR-II) kam es von Baseline zu Behandlungsende zu einer mittleren Veränderung des FSS-Gesamtscores von -0,2 Punkten. 12 Wochen nach Behandlungsende wurde eine mittlere Veränderung von -0,7 Punkten festgestellt.

In der Studie M13-594 (ENDURANCE-III) veränderte sich der FSS-Gesamtscore von Baseline zu Behandlungsende um im Mittel -0,5 Punkte. Die Veränderung 12 Wochen nach Behandlungsende war durchschnittlich -0,6 Punkte.

In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) zeigten die Patienten von Baseline zu Behandlungsende eine mittlere Veränderung des FSS-Gesamtscores von -0,4 Punkten. 12 Wochen nach Behandlungsende lag die Veränderung im Mittel bei -0,7 Punkten.

In der Analyse der gepoolten Daten der therapienaiven Genotyp 3-Patienten ohne Zirrhose zeigte sich von Baseline zu Behandlungsende eine Abnahme des FSS-Gesamtscores von im Mittel -0,5 Punkten. Dieser Trend ist auch 12 Wochen nach Behandlungsende (-0,6 Punkte) zu beobachten.

Therapienaive HCV-Genotyp-3-Patienten mit kompensierter Zirrhose

In der Studie M14-868 (SURVEYOR-II) veränderte sich der FSS-Gesamtscore von Baseline zu Behandlungsende im Mittel um -0,3 Punkte. Die Veränderung 12 Wochen nach Behandlungsende war durchschnittlich -0,3 Punkte.

In Patienten der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) kam es von Baseline zu Behandlungsende zu einer Abnahme des FSS-Gesamtscores um im Mittel -1,0 Punkte. 12 Wochen nach Behandlungsende wurde eine mittlere Veränderung von -0,8 festgestellt.

In der Studie M15-594 (CERTAIN-I) zeigten die Patienten nach Behandlungsende eine mittlere Veränderung des FSS-Gesamtscores von 0,1 Punkten. 12 Wochen nach Behandlungsende lag die Veränderung im Mittel bei 0,1.

Die Analyse der gepoolte Daten der therapienaiven Genotyp 3-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte zu Behandlungsende und 12 Wochen nach Behandlungsende eine mittlere Veränderung des FSS-Gesamtscores von -0,3 Punkten.

Vorbehandelte HCV-Genotyp-3-Patienten

In Studie M14-868 (SURVEYOR-II) zeigte sich im Vergleich zu Baseline bis Behandlungsende eine mittlere Veränderung des FSS-Gesamtscores von -0,1 Punkten. 12 Wochen nach Behandlungsende wurde eine mittlere Veränderung von -0,4 Punkten festgestellt.

HCV-Genotyp-4-Patienten

Tabelle 4-109: Ergebnisse für die Symptomatik anhand des FSS (Zunahme des Gesamtscores ab Baseline um $\geq 0,7$ Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | EOT | | 12 Wochen nach EOT | |
|--|-----|-----------|--------------------|-----------|
| | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1)</i> | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 40 | 10 (25,0) | 41 | 8 (19,5) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 15 | 4 (26,7) | 16 | 3 (18,8) |
| Gepoolt | 55 | 14 (25,5) | 57 | 11 (19,3) |
| <i>HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 4.2)</i> | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 16 | 5 (31,3) | 15 | 3 (20,0) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 1 | 0 | 1 | 1 (100) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 3 | 0 | 4 | 1 (25,0) |
| Gepoolt | 20 | 5 (25,0) | 20 | 5 (25,0) |
| Response=Anstieg des FSS-Gesamtscores um $\geq 0,7$ Punkte Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | |

HCV-Genotyp-4-Patienten ohne Zirrhose

Ein Ansprechen hinsichtlich des FSS-Gesamtscores (Anstieg des Scores um $\geq 0,7$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik.

In der Studie M14-868 (SURVEYOR-II) zeigten 25,0% der Patienten eine Veränderung des FSS-Gesamtscores von mindestens 0,7 Punkten. Die Responderate lag 12 Wochen nach Behandlungsende bei 19,5%.

In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) lag die Responderate zu Behandlungsende bei 26,7% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 18,8%.

In der Analyse der gepoolten Daten von Genotyp 4-Patienten ohne kompensierte Zirrhose, zeigt sich zu Behandlungsende eine Responderate von 25,5% und 12 Wochen nach Behandlungsende von 19,3%.

HCV-Genotyp-4-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Ein Ansprechen hinsichtlich des FSS-Gesamtscores (Anstieg des Scores um $\geq 0,7$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik.

Die Responderate in der Studie M14-172 (EXPEDITION-I) lag zu Behandlungsende bei 31,7%. 12 Wochen nach Behandlungsende erfüllten 20% der Patienten das Responsekriterium.

In Studie M14-730 (EXPEDITION-II) wurde nur ein Patient ausgewertet. Dieser erreichte erst 12 Wochen nach Behandlungsende das Responsekriterium.

Keiner der Patienten in Studie M15-462 (EXPEDITION-IV) erreichte zu Behandlungsende das Responsekriterium. 12 Wochen nach Behandlungsende lag die Responderate bei 25%.

In der Analyse der gepoolten Daten von HCV-Genotyp 4-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Responderate sowohl zu Behandlungsende als auch 12 Wochen nach Behandlungsende bei 25%.

HCV-Genotyp-4-Patienten

Tabelle 4-110: Ergebnisse für die Symptomatik anhand des FSS (Veränderung des Gesamtscores ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Baseline | | Veränderung bis EOT | | Veränderung bis 12 Wochen nach EOT | |
|--|----------|------------|---------------------|-------------|------------------------------------|-------------|
| | N | MW (SD) | N | MW (SD) | N | MW (SD) |
| <i>HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1)</i> | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 46 | 3,2 (1,85) | 40 | 0,3 (1,39) | 41 | -0,1 (1,47) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 16 | 3,9 (1,53) | 15 | -0,1 (1,03) | 16 | -0,1 (1,12) |
| Gepoolt | 62 | 3,4 (1,77) | 55 | 0,2 (1,29) | 57 | -0,1 (1,37) |
| <i>HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 4.2)</i> | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 16 | 3,7 (1,70) | 16 | -0,2 (1,64) | 15 | 0,1 (1,16) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 1 | 2,3 (-) | 1 | -1,3 (-) | 1 | 2,7 (-) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 4 | 5,4 (0,58) | 3 | -2,4 (0,14) | 4 | -0,9 (2,10) |
| Gepoolt | 21 | 4,0 (1,51) | 20 | -0,6 (1,46) | 20 | 0,0 (1,33) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SD: Standardabweichung | | | | | | |

HCV-Genotyp-4-Patienten ohne Zirrhose

In der Studie M14-868 (SURVEYOR-II) zeigten die Patienten nach Behandlungsende eine mittlere Veränderung des FSS-Gesamtscores im Vergleich zu Baseline von 3,1 Punkten. 12 Wochen nach Behandlungsende lag die mittlere Veränderung des FSS-Gesamtscores bei 3,2 Punkten.

In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) kam es im Vergleich zu Baseline sowohl zu Behandlungsende als auch zu 12 Wochen nach Behandlungsende zu einer mittleren Veränderung des FSS-Gesamtscores von -0,1 Punkten.

Die Analyse der gepoolten Daten zu HCV-Genotyp 4-Patienten ohne Zirrhose zeigen im Vergleich zu Baseline einen Anstieg des FSS-Gesamtscores zu Behandlungsende um 0,2 Punkte. 12 Wochen nach Behandlungsende lag die mittlere Veränderung bei -0,1 Punkten.

HCV-Genotyp-4-Patienten mit kompensierter Zirrhose

In der Studie M14-172 (EXPEDITION-I) wiesen die Patienten zu Baseline einen mittleren FSS-Gesamtscore von 3,7 Punkten auf. Zu Behandlungsende veränderte sich der Wert um -0,2 Punkte. 12 Wochen nach Behandlungsende wurde eine mittlere Veränderung des FSS-Gesamtscores von 0,1 Punkten festgestellt.

In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) kam es von Baseline zu Behandlungsende zu einer Abnahme des FSS-Gesamtscores um im Mittel -1,3 Punkte. 12 Wochen nach Behandlungsende lag die mittlere Veränderung bei 2,7 Punkten.

In der Studie M15-462 (EXPEDITION-IV) lag die mittlere Veränderung des FSS-Gesamtscores sowohl bei Behandlungsende, als auch 12 Wochen nach Behandlungsende im Vergleich zu Baseline bei -2,4 Punkten.

In der Analyse der gepoolten Daten von Genotyp 4-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich zu Behandlungsende im Vergleich zu Baseline eine Abnahme des FSS-Gesamtscores um im Mittel -0,6 Punkte. 12 Wochen nach Behandlungsende blieb der FSS-Gesamtscore verglichen mit Baseline unverändert.

HCV-Genotyp-5/6-Patienten

Tabelle 4-111: Ergebnisse für die Symptomatik anhand des FSS (Zunahme des Gesamtscores ab Baseline um $\geq 0,7$ Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | EOT | | 12 Wochen nach EOT | |
|--|-----|----------|--------------------|----------|
| | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT5/6-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 5.1)</i> | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 11 | 1 (9,1) | 11 | 2 (18,2) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 3 | 1 (33,3) | 3 | 0 |
| Gepoolt | 14 | 2 (14,3) | 14 | 2 (14,3) |
| <i>HCV-GT5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 5.2)</i> | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 6 | 1 (16,7) | 8 | 1 (12,5) |
| Response=Anstieg des FSS-Gesamtscores um $\geq 0,7$ Punkte Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | |

HCV-Genotyp-5/6-Patienten ohne Zirrhose

Ein Ansprechen hinsichtlich des FSS-Gesamtscores (Anstieg des Scores um $\geq 0,7$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik.

In der Studie M14-868 (SURVEYOR-II) zeigten 9,1% der Patienten von Baseline zu Behandlungsende eine Veränderung des FSS-Gesamtscores von mindestens 0,7 Punkten. Die Responderate lag 12 Wochen nach Behandlungsende bei 18,2%.

In der Studie M17-730 (EXPEDITION-II) lag die Responderate zu Behandlungsende bei 33,3%. 12 Wochen nach Behandlungsende zeigte kein Patient eine Response.

Bei der Analyse der gepoolten Daten von HCV-Genotyp 5/6-Patienten, lag die Responderate zu Behandlungsende und 12 Wochen nach Behandlungsende bei jeweils 14,3%.

HCV-Genotyp-5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Ein Ansprechen hinsichtlich des FSS-Gesamtscores (Anstieg des Scores um $\geq 0,7$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik.

Die Responderate in der Studie M14-172 (EXPEDITION-I) lag zu Behandlungsende bei 16,7% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 12,5%.

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

Tabelle 4-112: Ergebnisse für die Symptomatik anhand des FSS (Veränderung des Gesamtscores ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Baseline | | Veränderung bis EOT | | Veränderung bis 12 Wochen nach EOT | |
|--|----------|------------|---------------------|-------------|------------------------------------|-------------|
| | N | MW (SD) | N | MW (SD) | N | MW (SD) |
| <i>HCV-GT5/6-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 5.1)</i> | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 12 | 4,0 (1,38) | 12 | -0,6 (1,20) | 11 | -0,5 (1,55) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 3 | 3,5 (1,28) | 3 | 0,7 (1,26) | 3 | -0,4 (0,85) |
| Gepoolt | 15 | 3,9 (1,36) | 15 | -0,3 (1,21) | 14 | -0,5 (1,43) |
| <i>HCV-GT5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 5.2)</i> | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 8 | 2,8 (1,89) | 8 | 0,1 (1,85) | 8 | -0,2 (2,38) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SD: Standardabweichung | | | | | | |

HCV-Genotyp-5/6-Patienten ohne Zirrhose

In der M14-868 (SURVEYOR-II) Studie lag der FSS-Gesamtscore zu Baseline bei 4,0 Punkten. Zu Behandlungsende war die mittlere Veränderung bei -0,6 Punkten. 12 Wochen nach Behandlungsende lag die mittlere Veränderung bei -0,5 Punkten.

In Studie M14-730 (EXPEDITION-II) zeigte sich im Vergleich zu Baseline zu Behandlungsende eine mittlere Veränderung des FSS-Gesamtscores von 0,7 Punkten. 12 Wochen nach Behandlungsende wurde eine mittlere Veränderung von -0,4 Punkten festgestellt.

In der Analyse der gepoolten Daten der Genotyp 5/6-Patienten ohne Zirrhose zeigte sich zu Behandlungsende im Vergleich zu Baseline eine mittlere Veränderung des FSS-Gesamtscores um -0,3 Punkte. Dieser Trend setzt sich 12 Wochen nach Behandlungsende mit einer mittleren Veränderung von -0,5 Punkten fort.

HCV-Genotyp-5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose

In der Studie M14-172 (EXPEDITION-I) lag der FSS-Gesamtscore zu Baseline bei 2,8 Punkten. Zu Behandlungsende kam es zu einer mittleren Veränderung von 0,1 Punkten. 12 Wochen nach Behandlungsende nahm der FSS-Gesamtscore im Vergleich zu Baseline um im Mittel -0,2 Punkte ab.

Lebertransplantationspatienten

Tabelle 4-113: Ergebnisse für die Symptomatik anhand des FSS (Zunahme des Gesamtscores ab Baseline um $\geq 0,7$ Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | EOT | | 12 Wochen nach EOT | |
|---|-----|-----------|--------------------|-----------|
| | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6)</i> | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 69 | 19 (27,5) | 68 | 18 (26,5) |
| Response=Anstieg des FSS-Gesamtscores um $\geq 0,7$ Punkte Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | |

Ein Ansprechen hinsichtlich des FSS-Gesamtscores (Anstieg des Scores um $\geq 0,7$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik.

In der Studie M13-596 (MAGELLAN-II) lag die Responderate zu Behandlungsende bei 27,5%. 18 (26,5%) Lebertransplantationspatienten sprachen bis 12 Wochen nach Behandlungsende hinsichtlich des FSS-Responsekriteriums an.

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

Tabelle 4-114: Ergebnisse für die Symptomatik anhand des FSS (Veränderung des Gesamtscores ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Baseline | | Veränderung bis EOT | | Veränderung bis 12 Wochen nach EOT | |
|---|----------|------------|---------------------|-------------|------------------------------------|------------|
| | N | MW (SD) | N | MW (SD) | N | MW (SD) |
| <i>Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6)</i> | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 71 | 3,8 (1,66) | 69 | -0,2 (1,53) | 68 | 0,1 (1,26) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung | | | | | | |

Der FSS-Gesamtscore änderte sich bei Lebertransplantationspatienten bis 12 Wochen nach Ende der Behandlung um durchschnittlich 0,1 Punkte.

4.3.2.3.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-115: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des EQ-5D – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|----------------------------|---|
| M14-867 (SURVEYOR-I) | Anteil Patienten mit Anstieg des EQ-5D VAS Wertes ab Baseline um mindestens 10 Punkte Veränderung ab Baseline hinsichtlich <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D VAS Wert • EQ-5D-5L Health Index Score |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | Anteil Patienten mit Anstieg des EQ-5D VAS Wertes ab Baseline um mindestens 10 Punkte Veränderung ab Baseline hinsichtlich <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D VAS Wert • EQ-5D-5L Health Index Score |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | Anteil Patienten mit Anstieg des EQ-5D VAS Wertes ab Baseline um mindestens 10 Punkte Veränderung ab Baseline hinsichtlich <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D VAS Wert • EQ-5D-3L Health Index Score |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | Anteil Patienten mit Anstieg des EQ-5D VAS Wertes ab Baseline um mindestens 10 Punkte Veränderung ab Baseline hinsichtlich <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D VAS Wert • EQ-5D-3L Health Index Score |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | Anteil Patienten mit Anstieg des EQ-5D VAS Wertes ab Baseline um mindestens 10 Punkte Veränderung ab Baseline hinsichtlich <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D VAS Wert • EQ-5D-3L Health Index Score |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | Anteil Patienten mit Anstieg des EQ-5D VAS Wertes ab Baseline um mindestens 10 Punkte Veränderung ab Baseline hinsichtlich <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D VAS Wert • EQ-5D-3L Health Index Score |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | Anteil Patienten mit Anstieg des EQ-5D VAS Wertes ab Baseline um mindestens 10 Punkte Veränderung ab Baseline hinsichtlich <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D VAS Wert • EQ-5D-3L Health Index Score |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | Anteil Patienten mit Anstieg des EQ-5D VAS Wertes ab Baseline um mindestens 10 Punkte Veränderung ab Baseline hinsichtlich <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D VAS Wert • EQ-5D-3L Health Index Score |

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| M15-594 (CERTAIN-I) | Anteil Patienten mit Anstieg des EQ-5D VAS Wertes ab Baseline um mindestens 10 Punkte Veränderung ab Baseline hinsichtlich <ul style="list-style-type: none"> • EQ-5D VAS Wert • EQ-5D-3L Health Index Score |
| Abkürzungen: EQ-5D(-5L): Euro-QoL-5 Dimensions-5 Level; 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.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der EQ-5D enthält Fragen zur Beurteilung der Dimensionen Mobilität, die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen (Selbstversorgung), alltägliche Tätigkeiten (z. B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familie, Freizeit), Schmerzen bzw. Beschwerden und Angst bzw. Depression, welche die Patienten zwischen „keine Probleme“ bis zu „extreme Probleme“ beantworten. Ein höherer Scores entspricht bei dem Health Index einem schlechteren Gesundheitszustand. In den Studien M14-867 (SURVEYOR-I) und M14-868 (SURVEYOR-II) wurde der EQ-5D-5L verwendet, dessen von 1 (keine Probleme) bis 5 (extreme Probleme) zu beantworten sind, in allen weiteren Studien wurde der EQ-5D-3L verwendet, dessen Antwortmöglichkeiten von 1 (keine Probleme) bis 3 (extreme Probleme) reichen. In der dazugehörigen EQ-5D VAS schätzen die Patienten ihren Gesundheitszustand auf einer VAS von 0-100 (0: schlimmster denkbarer Gesundheitszustand; 100: bester denkbarer Gesundheitszustand) ein. Ein höherer Scores entspricht bei der VAS einem besseren Gesundheitszustand.

Zum einen werden Responderanalysen dargestellt, in welchen die Patienten einen Anstieg des EQ-5D VAS Wertes um mindestens 10 Punkte aufweisen mussten um als Responder gewertet zu werden. Des Weiteren werden Ergebnisse der mittleren Veränderung des EQ-5D VAS und Health Index Scores dargestellt. Fehlende Werte wurden jeweils nicht ersetzt. Zwar liegen für vereinzelte Studien Ergebnisse zu Woche 24 nach Behandlungsende vor, es wird jedoch auf die Ergebnisse zu Woche 12 nach Behandlungsende zurückgegriffen, da dies der primär relevante Zeitpunkt zur Beurteilung der Morbidität ist und zu diesem Zeitpunkt aus allen Studien Ergebnisse vorliegen.

Es werden hier lediglich Ergebnisse für Patienten, die mit G/P behandelt wurden, dargestellt, da in den vergleichenden Studien (ENDURANCE-III und CERTAIN-I) die Referenzbehandlung nicht der zVT entspricht oder als Mono- anstatt als Kombinationstherapie verabreicht wurde. Somit sind die Ergebnisse generell als hoch verzerrt einzustufen.

In den folgenden Tabellen sind die Anteile der Patienten dargestellt, die in den Studienarm eingeschlossen wurden, jedoch nicht zum Auswertungszeitpunkt einen Fragebogen beantwortet haben. Insgesamt zeigen sich über alle Studien hinweg niedrige Nichtberücksichtigungsanteile in den Analysen.

Tabelle 4-116: Nichtberücksichtigungsanteile beim EQ-5D VAS bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Auswertungszeitpunkt | |
|--|----------------------|--------------------|
| | EOT % (n/N) | 12 Wochen nach EOT |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 2,9% (1/34) | 2,9% (1/34) |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 4,8% (17/351) | 3,7% (13/351) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 9,2% (8/87) | 4,6% (4/87) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 3,0% (4/132) | 0,8% (1/132) |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörung) | 0,0% (0/3) | 0,0% (0/3) |
| Gepoolt | 4,9% (30/607) | 3,1% (19/607) |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 2,2% (2/90) | 4,4% (4/90) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 0,0% (0/10) | 0,0% (0/10) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 18,2% (2/11) | 36,4% (4/11) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 7,1% (3/42) | 0,0% (0/42) |
| Gepoolt | 4,6% (7/153) | 5,2% (8/153) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus | | |

Tabelle 4-117: Nichtberücksichtigungsanteile beim EQ-5D Health Index bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Auswertungszeitpunkt | |
|--|----------------------|--------------------|
| | EOT % (n/N) | 12 Wochen nach EOT |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 2,9% (1/34) | 2,9% (1/34) |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 4,0% (14/351) | 2,6% (9/351) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 8,0% (7/87) | 4,6% (4/87) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 3,0% (4/132) | 0,8% (1/132) |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörung) | 0,0% (0/3) | 0,0% (0/3) |
| Gepoolt | 4,3% (26/607) | 2,5% (15/607) |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 1,1% (1/90) | 2,2% (2/90) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 0,0% (0/10) | 0,0% (0/10) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 9,1% (1/11) | 36,4% (4/11) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 7,1% (3/42) | 0,0% (0/42) |
| Gepoolt | 3,3% (5/153) | 3,9% (6/153) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus | | |

Tabelle 4-118: Nichtberücksichtigungsanteile beim EQ-5D VAS bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Auswertungszeitpunkt | |
|--|----------------------|--------------------|
| | EOT % (n/N) | 12 Wochen nach EOT |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 7,1% (14/197) | 2,5% (5/197) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 0,0% (0/9) | 0,0% (0/9) |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörung) | 14,3% (1/7) | 0,0% (0/7) |
| Gepoolt | 7,0% (15/213) | 2,3% (5/213) |
| <i>HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2)</i> | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 0,0% (0/31) | 3,2% (1/31) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 100% (1/1) | 100% (1/1) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 0,0% (0/4) | 0,0% (0/4) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 20,0% (4/20) | 0,0% (0/20) |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörung) | 0,0% (0/2) | 0,0% (0/2) |
| Gepoolt | 8,6% (5/58) | 3,4% (2/58) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus | | |

Tabelle 4-119: Nichtberücksichtigungsanteile beim EQ-5D Health Index bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Auswertungszeitpunkt | |
|--|----------------------|--------------------|
| | EOT % (n/N) | 12 Wochen nach EOT |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 6,1% (12/197) | 2,5% (5/197) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 0,0% (0/9) | 0,0% (0/9) |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörung) | 14,3% (1/7) | 0,0% (0/7) |
| Gepoolt | 6,1% (13/213) | 2,3% (5/213) |
| <i>HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2)</i> | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 0,0% (0/31) | 3,2% (1/31) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 100% (1/1) | 100% (1/1) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 0,0% (0/4) | 0,0% (0/4) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 20,0% (4/20) | 0,0% (0/20) |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörung) | 0,0% (0/2) | 0,0% (0/2) |
| Gepoolt | 8,6% (5/58) | 3,4% (2/58) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus | | |

Tabelle 4-120: Nichtberücksichtigungsanteile beim EQ-5D VAS bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Auswertungszeitpunkt | |
|---|----------------------|--------------------|
| | EOT % (n/N) | 12 Wochen nach EOT |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 6,9% (2/29) | 13,8% (4/29) |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 1,9% (3/157) | 5,7% (9/157) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 9,1% (2/22) | 9,1% (2/22) |
| Gepoolt | 3,4% (7/208) | 7,2% (15/208) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 10,9% (7/64) | 4,7% (3/64) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 25,0% (1/4) | 0,0% (0/4) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 0,0% (0/2) | 0,0% (0/2) |
| Gepoolt | 11,4% (8/70) | 4,3% (3/70) |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 2,7% (2/73) | 1,4% (1/73) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus | | |

Tabelle 4-121: Nichtberücksichtigungsanteile beim EQ-5D Health Index bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Auswertungszeitpunkt | |
|---|----------------------|--------------------|
| | EOT % (n/N) | 12 Wochen nach EOT |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 6,9% (2/29) | 13,8% (4/29) |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 1,9% (3/157) | 5,7% (9/157) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 9,1% (2/22) | 9,1% (2/22) |
| Gepoolt | 3,4% (7/208) | 7,2% (15/208) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 10,9% (7/64) | 4,7% (3/64) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 25,0% (1/4) | 0,0% (0/4) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 0,0% (0/2) | 0,0% (0/2) |
| Gepoolt | 11,4% (8/70) | 4,3% (3/70) |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 2,7% (2/73) | 1,4% (1/73) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus | | |

Tabelle 4-122: Nichtberücksichtigungsanteile beim EQ-5D VAS bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Auswertungszeitpunkt | |
|--|----------------------|--------------------|
| | EOT % (n/N) | 12 Wochen nach EOT |
| <i>HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1)</i> | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 13,0% (6/46) | 10,9% (5/46) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 6,3% (1/16) | 0,0% (0/16) |
| Gepoolt | 11,3% (7/62) | 8,1% (5/62) |
| <i>HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 4.2)</i> | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 0,0% (0/16) | 6,3% (1/16) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 0,0% (0/1) | 0,0% (0/1) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 25,0% (1/4) | 0,0% (0/4) |
| Gepoolt | 4,8% (1/21) | 4,8% (1/21) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus | | |

Tabelle 4-123: Nichtberücksichtigungsanteile beim EQ-5D Health Index bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Auswertungszeitpunkt | |
|--|----------------------|--------------------|
| | EOT % (n/N) | 12 Wochen nach EOT |
| <i>HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1)</i> | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 15,2% (7/46) | 10,9% (5/46) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 6,3% (1/16) | 0,0% (0/16) |
| Gepoolt | 12,9% (8/62) | 8,1% (5/62) |
| <i>HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 4.2)</i> | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 0,0% (0/16) | 6,3% (1/16) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 0,0% (0/1) | 0,0% (0/1) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 25,0% (1/4) | 0,0% (0/4) |
| Gepoolt | 4,8% (1/21) | 4,8% (1/21) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus | | |

Tabelle 4-124: Nichtberücksichtigungsanteile beim EQ-5D VAS bei Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Auswertungszeitpunkt | |
|---|----------------------|--------------------|
| | EOT % (n/N) | 12 Wochen nach EOT |
| HCV-GT5/6-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 5.1) | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 0,0% (0/12) | 8,3% (1/12) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 0,0% (0/3) | 0,0% (0/3) |
| Gepoolt | 0,0% (0/15) | 6,7% (1/15) |
| HCV-GT5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 5.2) | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 33,3% (3/9) | 22,2% (2/9) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus | | |

Tabelle 4-125: Nichtberücksichtigungsanteile beim EQ-5D Health Index bei Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Auswertungszeitpunkt | |
|---|----------------------|--------------------|
| | EOT % (n/N) | 12 Wochen nach EOT |
| HCV-GT5/6-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 5.1) | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 0,0% (0/12) | 8,3% (1/12) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 0,0% (0/3) | 0,0% (0/3) |
| Gepoolt | 0,0% (0/15) | 6,7% (1/15) |
| HCV-GT5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 5.2) | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 33,3% (3/9) | 22,2% (2/9) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus | | |

Tabelle 4-126: Nichtberücksichtigungsanteile beim EQ-5D VAS bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Auswertungszeitpunkt | |
|---|----------------------|--------------------|
| | EOT % (n/N) | 12 Wochen nach EOT |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 5,0% (4/80) | 7,5% (6/80) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende | | |

Tabelle 4-127: Nichtberücksichtigungsanteile beim EQ-5D Health Index bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Auswertungszeitpunkt | |
|---|----------------------|--------------------|
| | EOT % (n/N) | 12 Wochen nach EOT |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 5,0% (4/80) | 7,5% (6/80) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende | | |

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.

HCV-Genotyp-1-Patienten

Tabelle 4-128: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS (Zunahme des EQ-5D VAS ab Baseline um ≥ 10 Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | EOT % (n/N) | | 12 Wochen nach EOT | |
|--|----------------|------------|--------------------|------------|
| | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1) | | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 33 | 7 (21,2) | 33 | 9 (27,3) |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 334 | 91 (27,2) | 338 | 115 (34,0) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 79 | 17 (21,5) | 83 | 24 (28,9) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 128 | 32 (25,0) | 131 | 38 (29,0) |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörung) | 3 | 2 (66,7) | 3 | 2 (66,7) |
| Gepoolt | 577 | 149 (25,8) | 588 | 188 (32,0) |
| HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2) | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 84 | 37 (44,0) | 86 | 41 (47,7) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 10 | 2 (20,0) | 10 | 5 (50,0) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 9 | 3 (33,3) | 7 | 3 (42,9) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 39 | 15 (38,5) | 42 | 18 (42,9) |
| Gepoolt | 142 | 57 (40,1) | 145 | 67 (46,2) |
| Response=Anstieg des EQ-5D VAS Scores um ≥ 10 Punkte | | | | |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | |

HCV-Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose

Ein Ansprechen hinsichtlich des EQ-5D VAS (Anstieg des Wertes um ≥ 10 Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In Studie M14-867 (SURVEYOR-I) erreichten 21,2% der Patienten zu Behandlungsende und 27,3% der Patienten 12 Wochen nach Behandlungsende das Responsekriterium für den EQ-5D VAS von 10 Punkten.

In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) lag die Responderate zu Behandlungsende bei 21,5%, 12 Wochen nach Behandlungsende bei 28,9%.

In Studie M15-594 (CERTAIN-I) erreichten 25,8% der Patienten einen Anstieg um mindestens 10 Punkte im EQ-5D VAS von Baseline zu Behandlungsende. 12 Wochen nach Behandlungsende lag die Responderate bei 29,0%.

In der Studie M15-594 (CERTAIN-I) lag die Responderate sowohl zu Behandlungsende als auch 12 Wochen nach Behandlungsende bei 66,7%.

In der Analyse der gepoolten Daten von HCV-Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose lag die EQ-5D VAS Responderate zu Behandlungsende bei 25,8% und stieg bis 12 Wochen nach Behandlungsende auf 32,0% an.

HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Ein Ansprechen hinsichtlich des EQ-5D VAS (Anstieg des Wertes um ≥ 10 Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In Studie M14-172 (EXPEDITION-I) erreichten 44,0% der Patienten zu Behandlungsende und 47,7% der Patienten 12 Wochen nach Behandlungsende das Responsekriterium für den EQ-5D VAS von 10 Punkten.

In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) lag die Responderate zu Behandlungsende bei 20,0%, 12 Wochen nach Behandlungsende bei 50%.

In Studie M14-730 (EXPEDITION-IV) erreichten 33,3% der Patienten einen Anstieg um mindestens 10 Punkte im EQ-5D VAS von Baseline zu Behandlungsende. 12 Wochen nach Behandlungsende lag die Responderate bei 42,9%.

Die Responderate lag in Studie M15-594 (CERTAIN-I) bei 38,5% zu Behandlungsende und bei 42,9% 12 Wochen nach Behandlungsende.

In der Analyse der gepoolten Daten von HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die EQ-5D VAS Responderate bei Behandlungsende bei 40,1% und stieg bis 12 Wochen nach Behandlungsende auf 46,2% an.

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

Tabelle 4-129: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS (Veränderung des Wertes ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Baseline | | Veränderung bis EOT | | Veränderung bis 12 Wochen nach EOT | |
|--|----------|--------------|---------------------|--------------|------------------------------------|--------------|
| | N | MW (SD) | N | MW (SD) | N | MW (SD) |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 34 | 78,3 (15,62) | 33 | 7,0 (8,92) | 33 | 7,4 (12,14) |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 348 | 83,7 (15,56) | 334 | 2,8 (15,96) | 338 | 5,3 (13,93) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 85 | 78,3 (16,27) | 79 | -0,5 (14,26) | 83 | 1,2 (17,13) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 132 | 79,5 (14,46) | 128 | 0,9 (12,32) | 131 | 0,7 (13,82) |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörung) | 3 | 76,7 (5,77) | 3 | 9,3 (8,15) | 3 | 5,0 (13,23) |
| Gepoolt | 602 | 81,7 (15,39) | 577 | 2,2 (14,5) | 588 | 3,8 (14,25) |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 88 | 67,4 (18,01) | 88 | 4,7 (18,40) | 86 | 6,2 (21,33) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 10 | 83,5 (12,48) | 10 | 0,6 (10,99) | 10 | 7,5 (13,18) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 11 | 62,5 (25,75) | 9 | 5,4 (30,3) | 7 | 14,6 (32,76) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 42 | 84,9 (10,95) | 39 | 3,3 (12,66) | 42 | 0,8 (14,86) |
| Gepoolt | 151 | 73,0 (16,23) | 146 | 4,1 (17,06) | 145 | 5,1 (19,41) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung | | | | | | |

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

Tabelle 4-130: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D Health Index Scores (Veränderung des Scores ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Baseline | | Veränderung bis EOT | | Veränderung bis 12 Wochen nach EOT | |
|--|----------|-------------|---------------------|--------------|------------------------------------|--------------|
| | N | MW (SD) | N | MW (SD) | N | MW (SD) |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 34 | 0,83 (0,14) | 33 | 0,04 (0,11) | 33 | 0,03 (0,12) |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 350 | 0,91 (0,15) | 337 | 0,00 (0,13) | 342 | 0,02 (0,14) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 85 | 0,84 (0,20) | 80 | -0,03 (0,17) | 83 | -0,04 (0,23) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 132 | 0,93 (1,22) | 128 | 0,02 (0,11) | 131 | 0,00 (0,12) |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörung) | 3 | 1,00 (0,00) | 3 | 0,00 (0,00) | 3 | -0,08 (0,13) |
| Gepoolt | 604 | 0,90 (0,39) | 581 | 0,00 (0,13) | 592 | 0,01 (0,15) |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 89 | 0,65 (0,29) | 89 | 0,04 (0,27) | 88 | 0,04 (0,31) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 10 | 0,80 (0,20) | 10 | 0,08 (0,20) | 10 | 0,09 (0,23) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 11 | 0,73 (0,21) | 10 | 0,07 (0,16) | 7 | 0,18 (0,21) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 42 | 0,89 (0,14) | 39 | 0,03 (0,15) | 42 | -0,01 (0,17) |
| Gepoolt | 152 | 0,73 (0,24) | 148 | 0,04 (0,23) | 147 | 0,04 (0,26) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung | | | | | | |

HCV-Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose

Ein Anstieg des jeweiligen Score (EQ-5D VAS und EQ-5D Health Index Score) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Studie M14-867 (SURVEYOR-I) stieg der EQ-5D VAS von Baseline zu Behandlungsende im Mittel um 7,0 Punkte und bis 12 Wochen nach Behandlungsende um 7,4 Punkte an. Der Health Index Score des EQ-5D veränderte sich bis Behandlungsende um im Mittel 0,04 Punkte und bis 12 Wochen nach Behandlungsende um 0,03 Punkte.

Auch in der Studie M13-590 (ENDURANCE-I) stieg der EQ-5D VAS von Baseline zu Behandlungsende an, im Mittel um 2,8 Punkte. 12 Wochen nach Behandlungsende stieg der Wert um durchschnittlich 5,3 Punkte an. Der Health Index Score des EQ-5D war zu Behandlungsende im Mittel unverändert und 12 Wochen nach Behandlungsende um 0,02 Punkte gestiegen.

In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) zeigte sich zu Behandlungsende eine mittlere Veränderung des EQ-5D VAS von -0,5 Punkten. 12 Wochen nach Behandlungsende wurde eine mittlere Veränderung von 1,2 Punkten festgestellt. Beim Health Index Score ergab sich im Vergleich zu Baseline am Behandlungsende, bzw. 12 Wochen nach Behandlungsende im Mittel eine Verschlechterung von -0,03, bzw. -0,04 Punkten.

In der Studie M15-594 (CERTAIN-I) lag der Score des EQ-5D VAS zum Behandlungsende im Mittel um 0,9 Punkte höher als zu Baseline. 12 Wochen nach Behandlungsende stieg der Wert um durchschnittlich 0,7 Punkte an. Der Health Index Score des EQ-5D war zu Behandlungsende im Mittel um 0,02 Punkte gestiegen und 12 Wochen nach Behandlungsende im Mittel unverändert.

In der Studie M15-594 (CERTAIN-I) stieg der EQ-5D VAS in Patienten mit Nierenfunktionsstörung von Baseline zu Behandlungsende um im Mittel 9,3 Punkte. Auch 12 Wochen nach Behandlungsende stieg der EQ-5D VAS an, im Mittel um 5,0 Punkte. Der Health Index Score des EQ-5D blieb im Mittel zu Behandlungsende unverändert. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende sank der Health Index Score um 0,08 Punkte.

Bei der Analyse der gepoolten Daten von HCV-Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose zeigte sich ein mittlerer Anstieg von 2,2 Punkten im EQ-5D VAS von Baseline zu Behandlungsende, welcher sich bis 12 Wochen nach Behandlungsende auf 3,8 Punkte erhöhte. Für den Health Index Score war im Mittel nur 12 Wochen nach Behandlungsende ein Anstieg von 0,01 Punkten feststellbar.

HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Ein Anstieg des jeweiligen Score (EQ-5D VAS und EQ-5D Health Index Score) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Studie M14-172 (EXPEDITION-I) lag der EQ-5D VAS zu Baseline bei 67,4 Punkten; der Wert stieg im Mittel um 4,7 Punkte bis Behandlungsende und um 6,2 Punkte bis

12 Wochen nach Behandlungsende an. Im Vergleich zu Baseline stieg der Health-Index Score an Behandlungsende und 12 Wochen nach Behandlungsende um 0,04 Punkte an.

In Studie M14-730 (EXPEDITION-II) zeigte sich im Vergleich zu Baseline zu Behandlungsende eine mittlere Veränderung des EQ-5D VAS von 0,6 Punkten. 12 Wochen nach Behandlungsende wurde eine mittlere Veränderung von 7,5 Punkten festgestellt. Beim Health Index Score zeigte sich nach Behandlungsende, bzw. 12 Wochen nach Behandlungsende im Mittel eine Veränderung von 0,08, bzw. 0,09 Punkten.

In der Studie M15-462 (EXPEDITION-IV) lag der EQ-5D VAS zu Baseline bei 62,5 Punkten und stieg zu Behandlungsende auf im Mittel 5,4 Punkte an. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende stieg der mittlere Wert um 14,6 Punkte an. Der Health-Index Score änderte sich zu Behandlungsende im Mittel um 0,07 Punkte und 12 Wochen nach Behandlungsende im Mittel um 0,18 Punkte.

In der Studie M15-594 (CERTAIN-I) erhöhte sich der EQ-5D VAS von Baseline bis Behandlungsende im Mittel um 3,3 Punkte. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende stieg der Wert um 0,8 Punkte an. Der Health Index Score des EQ-5D verbesserte sich zu Behandlungsende durchschnittlich um 0,03 Punkte und sank bis 12 Wochen nach Behandlungsende im Mittel um 0,01 Punkte.

Bei der Analyse der gepoolten Daten von HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigte sich ein mittlerer Anstieg des EQ-5D VAS von Baseline zu Behandlungsende um 4,1 Punkte und zu 12 Wochen nach Behandlungsende um 5,1 Punkte. Beim Health Index Score zeigt sich im Mittel bis Behandlungsende und bis 12 Wochen nach Behandlungsende eine Veränderung von 0,04 Punkten.

HCV-Genotyp-2-Patienten

Tabelle 4-131: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS (Zunahme des EQ-5D VAS ab Baseline um ≥ 10 Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | EOT | | 12 Wochen nach EOT | |
|---|-----|-----------|--------------------|-----------|
| | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 182 | 62 (34,1) | 192 | 66 (34,4) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 9 | 1 (11,1) | 9 | 1 (11,1) |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörung) | 6 | 4 (66,7) | 7 | 3 (42,9) |
| Gepoolt | 197 | 67 (34,0) | 208 | 70 (33,7) |
| <i>HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2)</i> | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 31 | 14 (45,2) | 30 | 12 (40,0) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 4 | 1 (25,0) | 4 | 0 |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 16 | 2 (12,5) | 20 | 3 (15,0) |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörung) | 2 | 1 (50,0) | 2 | 0 |
| Gepoolt | 53 | 18 (34,0) | 56 | 15 (26,8) |
| Response=Anstieg des EQ-5D VAS Scores um ≥ 10 Punkte Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | |

HCV-Genotyp-2-Patienten ohne Zirrhose

Ein Ansprechen hinsichtlich des EQ-5D VAS (Anstieg des Wertes um ≥ 10 Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Studie M14-868 (SURVEYOR-II) erreichten 34,1% der Patienten einen Anstieg im EQ-5D VAS um mindestens 10 Punkte von Baseline zu Behandlungsende. Die Responderate 12 Wochen nach Behandlungsende lag bei 34,4%.

In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) wurde zu Behandlungsende und 12 Wochen nach Behandlungsende eine EQ-5D VAS Responderate von 11,1% festgestellt.

In der Studie M15-594 (CERTAIN-I) lag die EQ-5D VAS Responderate in Patienten mit Nierenfunktionsstörung zu Behandlungsende bei 66,7%. Die Responderate lag 12 Wochen nach Behandlungsende bei 42,9%

In der Analyse der gepoolten Daten von HCV-Genotyp 2-Patienten ohne Zirrhose lag die EQ-5D VAS Responderate zu Behandlungsende bei 34% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 33,7%.

HCV-Genotyp-2-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Ein Anspringen hinsichtlich des EQ-5D VAS (Anstieg des Wertes um ≥ 10 Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Studie M14-172 (EXPEDITION-I) lag die EQ-5D VAS Responserate in HCV-Genotyp-2-Patienten mit kompensierter Zirrhose bei 45,2% zu Behandlungsende. Die Responserate lag 12 Wochen nach Behandlungsende bei 40,0%.

In der Studie M15-462 (EXPEDITION-IV) erreichten zu Behandlungsende 25% der Patienten das EQ-5D VAS Responsekriterium. 12 Wochen nach Behandlungsende erreichte keiner der Patienten das Responsekriterium.

In der Studie M15-594 (CERTAIN-I) lag die Responserate zu Behandlungsende bei 12,5%, 12 Wochen nach Behandlungsende bei 15%.

In der Studie M15-594 (CERTAIN-I) erreichte einer der beiden Patienten mit Nierenfunktionsstörung zu Behandlungsende das EQ-5D VAS Responsekriterium (50%); 12 Wochen nach Behandlungsende gab es keine Responder.

In der Analyse der gepoolten Daten von HCV-Genotyp 2-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die EQ-5D VAS Responserate zu Behandlungsende bei 34% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 26,8%.

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

Tabelle 4-132: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS (Veränderung des Wertes ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Baseline | | Veränderung bis EOT | | Veränderung bis 12 Wochen nach EOT | |
|--|----------|--------------|---------------------|--------------|------------------------------------|--------------|
| | N | MW (SD) | N | MW (SD) | N | MW (SD) |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 196 | 76,7 (18,05) | 183 | 4,9 (14,36) | 192 | 5,8 (16,18) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 9 | 85,0 (21,79) | 9 | -5,4 (14,51) | 9 | -4,9 (14,19) |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörung) | 7 | 73,3 (11,69) | 6 | 8,3 (5,16) | 7 | 4,3 (10,52) |
| Gepoolt | 212 | 76,9 (18,01) | 198 | 4,5 (14,13) | 208 | 5,3 (15,94) |
| <i>HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2)</i> | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 31 | 65,0 (20,25) | 31 | 6,2 (15,93) | 30 | 6,1 (18,07) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 1 | 50,0 (-) | 0 | - | 0 | - |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 4 | 71,3 (13,15) | 4 | -3,8 (12,50) | 4 | -11,3 (8,54) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 20 | 84,9 (10,95) | 16 | 1,2 (7,84) | 20 | -0,6 (11,23) |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörung) | 2 | 80,0 (0,00) | 2 | 10,0 (14,14) | 2 | -2,5 (10,61) |
| Gepoolt | 58 | 72,6 (16,13) | 53 | 4,1 (13,21) | 56 | 2,2 (14,88) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung | | | | | | |

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

Tabelle 4-133: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D Health Index Scores (Veränderung des Scores ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Baseline | | Veränderung bis EOT | | Veränderung bis 12 Wochen nach EOT | |
|--|----------|-------------|---------------------|--------------|------------------------------------|--------------|
| | N | MW (SD) | N | MW (SD) | N | MW (SD) |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 197 | 0,81 (0,17) | 185 | 0,02 (0,12) | 192 | 0,03 (0,14) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 9 | 0,90 (0,13) | 9 | -0,04 (0,11) | 9 | -0,03 (0,15) |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörung) | 7 | 0,88 (0,13) | 6 | 0,04 (0,09) | 7 | 0,03 (0,15) |
| Gepoolt | 213 | 0,82 (0,17) | 200 | 0,02 (0,12) | 208 | 0,03 (0,14) |
| <i>HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2)</i> | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 31 | 0,72 (0,25) | 31 | 0,04 (0,21) | 30 | 0,04 (0,27) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 1 | 0,62 (-) | 0 | - | 0 | - |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 4 | 0,74 (0,21) | 4 | 0,06 (0,20) | 4 | 0,02 (0,22) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 20 | 0,88 (0,15) | 16 | 0,03 (0,16) | 20 | 0,01 (0,13) |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörung) | 2 | 0,83 (0,24) | 2 | 0,06 (0,08) | 2 | -0,01 (0,01) |
| Gepoolt | 58 | 0,78 (0,21) | 53 | 0,04 (0,19) | 56 | 0,03 (0,21) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung | | | | | | |

HCV-Genotyp-2-Patienten ohne Zirrhose

Ein Anstieg des jeweiligen Score (EQ-5D VAS und EQ-5D Health Index Score) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Studie M14-868 (SURVEYOR-II) stieg der EQ-5D VAS von Baseline zu Behandlungsende im Mittel um 4,9 Punkte und bis 12 Wochen nach Behandlungsende um durchschnittlich 5,8 Punkte an. Der Health Index Score des EQ-5D stieg im Mittel zu Behandlungsende bzw. bis 12 Wochen nach Behandlungsende um 0,02 bzw. 0,03 Punkte an.

In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) zeigte sich zu Behandlungsende eine mittlere Veränderung im EQ-5D VAS von -5,4 Punkten im Vergleich zur Baseline. 12 Wochen nach Behandlungsende wurde eine mittlere Veränderung von -4,9 Punkten festgestellt. Der Health Index Score des EQ-5D sank zu Behandlungsende im Mittel um 0,04 Punkte und 12 Wochen nach Behandlungsende im 0,03 Punkte.

In der Studie M15-594 (CERTAIN-I) stieg der EQ-5D VAS in Patienten mit Nierenfunktionsstörung von Baseline zu Behandlungsende um im Mittel 8,3 Punkte. Auch 12 Wochen nach Behandlungsende stieg der EQ-5D an, im Mittel um 4,3 Punkte. Der Health Index Score des EQ-5D stieg im Mittel zu Behandlungsende bzw. bis 12 Wochen nach Behandlungsende um 0,04 bzw. 0,03 Punkte an.

In der Analyse der gepoolten Daten von Genotyp 4-Patienten ohne Zirrhose zeigte sich eine mittlere Veränderung des EQ-5D VAS von Baseline zu Behandlungsende von 4,5 Punkten und 12 Wochen nach Behandlungsende von 5,3 Punkten. Der Health Index Score stieg im Mittel zu Behandlungsende bzw. bis 12 Wochen nach Behandlungsende um 0,02 bzw. 0,03 Punkte an.

HCV-Genotyp-2-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Ein Anstieg des jeweiligen Score (EQ-5D VAS und EQ-5D Health Index Score) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Studie M14-172 (EXPEDITION-I) stieg der EQ-5D VAS bis Behandlungsende um durchschnittlich 6,2 Punkte an. 12 Wochen nach Behandlungsende stieg der EQ-5D VAS um 6,1 Punkte an. Der Health Index Score des EQ-5D stieg im Mittel sowohl zu Behandlungsende als auch 12 Wochen nach Behandlungsende um 0,04 Punkte an.

Die Studie M14-730 (EXPEDITION-II) schloss nur einen Patienten in diese Subpopulation ein. Für diesen Patienten wurde weder zu Behandlungsende, noch 12 Wochen nach Behandlungsende ein EQ-5D VAS/Health Index Wert dokumentiert.

In der Studie M14-868 (EXPEDITION-IV) veränderte sich der EQ-5D VAS von Baseline zu Behandlungsende um durchschnittlich -3,8 Punkte. 12 Wochen nach Behandlungsende veränderte sich der Wert im Vergleich zu Baseline um durchschnittlich -11,3 Punkte. Der Health Index Score stieg bis zum Behandlungsende um durchschnittlich 0,06 Punkte an, 12 Wochen nach Behandlungsende lag die Veränderung im Mittel bei 0,02 Punkten.

In der Studie M15-594 (CERTAIN-I) veränderte sich der EQ-5D VAS in Patienten mit Nierenfunktionsstörung von Baseline bis Behandlungsende um durchschnittlich 10 Punkte. 12 Wochen nach Behandlungsende veränderte sich der Wert um durchschnittlich -2,5 Punkte. Der Health Index Score stieg bis zum Behandlungsende um durchschnittlich 0,06 Punkte an, 12 Wochen nach Behandlungsende sank er im Mittel um 0,01 Punkte.

Die Analyse der gepoolten Daten von HCV-Genotyp 2-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigt eine mittlere Veränderung des EQ-5D VAS von Baseline zu Behandlungsende um 4,1 Punkten und 12 Wochen nach Behandlungsende um 2,2 Punkte. Der Health Index Score stieg im Mittel zu Behandlungsende bzw. bis 12 Wochen nach Behandlungsende um 0,04 bzw. 0,03 Punkte an.

HCV-Genotyp-3-Patienten

Tabelle 4-134: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS (Zunahme des EQ-5D VAS ab Baseline um ≥ 10 Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | EOT | | 12 Wochen nach EOT | |
|---|-----|-----------|--------------------|-----------|
| | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1)</i> | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 26 | 13 (50,0) | 25 | 14 (56,0) |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 138 | 51 (37,0) | 148 | 71 (48,0) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 20 | 6 (30,0) | 20 | 7 (35,0) |
| Gepoolt | 184 | 70 (38,0) | 193 | 92 (47,7) |
| <i>Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2)</i> | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 57 | 19 (33,3) | 61 | 27 (44,3) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 3 | 1 (33,3) | 4 | 0 |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 2 | 0 | 2 | 0 |
| Gepoolt | 62 | 20 (32,3) | 67 | 27 (40,3) |
| <i>Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3)</i> | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 70 | 20 (28,6) | 72 | 24 (33,3) |
| Response=Anstieg des EQ-5D VAS Scores um ≥ 10 Punkte Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | |

Therapienaive HCV-Genotyp-3-Patienten ohne Zirrhose

Ein Ansprechen hinsichtlich des EQ-5D VAS (Anstieg des Wertes um ≥ 10 Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Studie M14-868 (SURVEYOR-II) erreichten zu Behandlungsende 50% der Patienten das EQ-5D VAS Responsekriterium. Die Responderate 12 Wochen nach Behandlungsende lag bei 56%.

Die Responderate in der Studie M13-594 (ENDURANCE-III) betrug zu Behandlungsende 37% und 12 Wochen nach Behandlungsende 48%.

In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) erreichten 20% der Patienten zu Behandlungsende und 35% der Patienten 12 Wochen nach Behandlungsende das Responsekriterium.

In der Analyse gepoolten Ergebnisse in therapienaiven HCV-Genotyp 3-Patienten ohne Zirrhose lag die EQ-5D VAS Responderate zu Behandlungsende bei 38% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 47,7%.

Therapienaive HCV-Genotyp-3-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Ein Ansprechen hinsichtlich des EQ-5D VAS (Anstieg des Wertes um ≥ 10 Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Studie M14-868 (SURVEYOR-II) erreichten 21,1% der Patienten zu Behandlungsende und 44,3% der Patienten 12 Wochen nach Behandlungsende das EQ-5D VAS Responsekriterium.

In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) waren 33,3% der Patienten zu Behandlungsende EQ-5D VAS Responder. 12 Wochen nach Behandlungsende erreichte keiner der Patienten das Responsekriterium.

Keiner der Patienten in Studie M15-594 (CERTAIN-I) erreichte das EQ-5D VAS Responsekriterium.

In der Analyse der gepoolten Ergebnisse in therapienaiven HCV-Genotyp 3-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Responderate zu Behandlungsende bei 32,3% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 40,3%.

Vorbehandelte HCV-Genotyp-3-Patienten

In der Studie M14-868 (SURVEYOR-II) erreichten 28,6% der Patienten einen Anstieg von mindestens 10 Punkten im EQ-5D zu Behandlungsende. Die Responderate 12 Wochen nach Behandlungsende lag bei 33,3%.

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

Tabelle 4-135: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS (Veränderung des Wertes ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Baseline | | Veränderung bis EOT | | Veränderung bis 12 Wochen nach EOT | |
|--|----------|--------------|---------------------|--------------|------------------------------------|--------------|
| | N | MW (SD) | N | MW (SD) | N | MW (SD) |
| <i>Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1)</i> | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 29 | 67,6 (24,28) | 27 | 11,5 (19,28) | 25 | 14,4 (24,84) |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 155 | 71,9 (17,79) | 154 | 6,1 (12,92) | 148 | 6,4 (17,75) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 21 | 76,2 (18,96) | 20 | 4,9 (16,18) | 20 | 9,0 (17,00) |
| Gepoolt | 205 | 71,7 (18,81) | 201 | 6,7 (14,07) | 193 | 7,7 (18,57) |
| <i>Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2)</i> | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 64 | 71,3 (23,18) | 57 | 4,9 (18,26) | 61 | 7,2 (20,98) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 4 | 78,5 (20,14) | 3 | -4,7 (13,80) | 4 | -4,8 (4,11) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 2 | 90,0 (14,14) | 2 | 0,0 (0,00) | 2 | -9,5 (13,44) |
| Gepoolt | 70 | 72,2 (22,91) | 62 | 4,3 (17,8) | 67 | 6,0 (20,07) |
| <i>Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3)</i> | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 73 | 76,0 (17,43) | 71 | 3,5 (18,95) | 72 | 6,1 (17,1) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung | | | | | | |

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

Tabelle 4-136: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D Health Index Scores (Veränderung des Scores ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Baseline | | Veränderung bis EOT | | Veränderung bis 12 Wochen nach EOT | |
|--|----------|-------------|---------------------|-------------|------------------------------------|-------------|
| | N | MW (SD) | N | MW (SD) | N | MW (SD) |
| <i>Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1)</i> | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 29 | 0,78 (0,18) | 27 | 0,08 (0,11) | 25 | 0,08 (0,13) |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 154 | 0,74 (0,27) | 153 | 0,03 (0,20) | 146 | 0,05 (0,20) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 21 | 0,80 (0,15) | 20 | 0,05 (0,13) | 20 | 0,08 (0,14) |
| Gepoolt | 204 | 0,75 (0,25) | 200 | 0,04 (0,18) | 191 | 0,06 (0,18) |
| <i>Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2)</i> | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 64 | 0,74 (0,22) | 57 | 0,03 (0,15) | 61 | 0,00 (0,18) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 4 | 0,70 (0,49) | 3 | 0,20 (0,35) | 4 | 0,12 (0,33) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 2 | 1,00 (0,0) | 2 | 0,00 (0,00) | 2 | 0,00 (0,00) |
| Gepoolt | 70 | 0,75 (0,23) | 62 | 0,04 (0,15) | 67 | 0,01 (0,18) |
| <i>Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3)</i> | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 73 | 0,83 (0,13) | 71 | 0,01 (0,12) | 72 | 0,02 (0,13) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung | | | | | | |

Therapienaive HCV-Genotyp-3-Patienten ohne Zirrhose

Ein Anstieg des jeweiligen Score (EQ-5D VAS und EQ-5D Health Index Score) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Studie M14-868 (SURVEYOR-II) war der EQ-5D VAS zu Behandlungsende im Mittel um 11,5 Punkte und bis 12 Wochen nach Behandlungsende im Mittel um 14,4 Punkte höher als zu Baseline. Der Health Index Score des EQ-5D stieg bis Behandlungsende im Mittel um 0,08 Punkte und bis 12 Wochen nach Behandlungsende ebenfalls um durchschnittlich 0,08 Punkte an.

In der Studie M13-594 (ENDURANCE-III) lag der EQ-5D VAS im Mittel um 6,1 Punkte und zu 12 Wochen nach Behandlungsende um 6,4 Punkte höher als zu Baseline. Der Health Index Score des EQ-5D lag zu Behandlungsende im Mittel um 0,03 Punkte und 12 Wochen nach Behandlungsende um 0,05 Punkte höher als zu Baseline.

In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) zeigte sich im Vergleich zu Baseline zu Behandlungsende eine Steigerung des EQ-5D VAS um im Mittel 4,9 Punkte und zu 12 Wochen nach Behandlungsende um im Mittel 9,0 Punkte. Beim Health Index Score wurde zu Behandlungsende bzw. 12 Wochen nach Behandlungsende eine mittlere Veränderung von 0,05 bzw 0,08 Punkten dokumentiert.

Die gepoolten Ergebnisse in therapienaiven HCV-Genotyp 3-Patienten ohne Zirrhose zeigen einen Anstieg des EQ-5D VAS von Baseline zu Behandlungsende um 6,7 Punkte und um 7,7 Punkte 12 Wochen nach Behandlungsende. Beim Health Index Score zeigt sich zu Behandlungsende eine mittlere Veränderung von 0,04 Punkten und 12 Wochen nach Behandlungsende eine mittlere Veränderung von 0,06 Punkten.

Therapienaive HCV-Genotyp-3-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Ein Anstieg des jeweiligen Score (EQ-5D VAS und EQ-5D Health Index Score) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Studie M14-868 (SURVEYOR-II) blieb der EQ-5D VAS sowohl zu Behandlungsende als auch 12 Wochen nach Behandlungsende im Vergleich zu Baseline im Mittel unverändert. Der Health Index Score zeigte zu Behandlungsende eine mittlere Veränderung von 0,03 Punkten, blieb 12 Wochen nach Behandlungsende aber unverändert.

In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) sank der EQ-5D VAS von Baseline zu Behandlungsende um -4,7 Punkte und zu 12 Wochen nach Behandlungsende um -4,8 Punkte. Der Health Index Score stieg im Vergleich zu Baseline um durchschnittlich 0,20 Punkte zu Behandlungsende und durchschnittlich 0,12 Punkte 12 Wochen nach Behandlungsende.

In der Studie M15-594 (CERTAIN-I) blieb der EQ-5D VAS von Baseline bis Behandlungsende unverändert. 12 Wochen nach Behandlungsende lag die mittlere Veränderung bei -9,5 Punkten. Der Health Index Score des EQ-5D veränderte sich im Mittel weder von Baseline zu Behandlungsende, noch zu 12 Wochen nach Behandlungsende.

Die gepoolten Ergebnisse in therapienaiven HCV-Genotyp 3-Patienten ohne Zirrhose zeigen einen Anstieg des EQ-5D VAS von Baseline zu Behandlungsende um im Mittel 4,3 Punkte und 6,0 Punkte 12 Wochen nach Behandlungsende. Der Health Index Score stieg im Mittel bis Behandlungsende um 0,04 Punkte an und 12 Wochen nach Behandlungsende im Mittel um 0,01 Punkte.

Vorbehandelte HCV-Genotyp-3-Patienten

In der Studie M14-868 (SURVEYOR-II) blieb der EQ-5D VAS im Mittel über alle Zeitpunkte unverändert. Beim Health Index Score zeigt sich zu Behandlungsende eine mittlere Veränderung von 0,01 Punkten und 12 Wochen nach Behandlungsende von 0,02 Punkten.

HCV-Genotyp-4-Patienten

Tabelle 4-137: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS (Zunahme des EQ-5D VAS ab Baseline um ≥ 10 Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | EOT | | 12 Wochen nach EOT | |
|---|-----|-----------|--------------------|-----------|
| | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1)</i> | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 40 | 12 (30,0) | 41 | 15 (36,6) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 15 | 2 (13,3) | 16 | 3 (18,8) |
| Gepoolt | 55 | 14 (25,5) | 57 | 18 (31,6) |
| <i>HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 4.2)</i> | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 16 | 4 (25,0) | 15 | 8 (53,3) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 1 | 1 (100) | 1 | 0 |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 3 | 0 | 4 | 2 (50,0) |
| Gepoolt | 20 | 5 (25,0) | 20 | 10 (50,0) |
| Response=Anstieg des EQ-5D VAS Scores um ≥ 10 Punkte Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | |

HCV-Genotyp-4-Patienten ohne Zirrhose

Ein Ansprechen hinsichtlich des EQ-5D VAS (Anstieg des Wertes um ≥ 10 Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Studie M14-868 (SURVEYOR-II) erreichten 30,0% der Patienten das EQ-5D VAS Responsekriterium (Veränderung von mindestens 10 Punkten) zu Behandlungsende. Die Responderate 12 Wochen nach Behandlungsende lag bei 36,6%.

In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) lag die Responderate zu Behandlungsende bei 13,3%, 12 Wochen nach Behandlungsende bei 18,8%.

In der Analyse der gepoolten Ergebnisse in HCV-Genotyp 4-Patienten ohne Zirrhose lag die Responderate bei 25,5% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 31,6%.

HCV-Genotyp-4-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Ein Ansprechen hinsichtlich des EQ-5D VAS (Anstieg des Wertes um ≥ 10 Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Die Responderate in der Studie M14-172 (EXPEDITION-I) lag zu Behandlungsende bei 31,7% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 53,3%.

In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) erreichten alle Patienten zu Behandlungsende das EQ-5D VAS Responsekriterium. 12 Wochen nach Behandlungsende gab es keine Responder.

In der Studie M15-462 (EXPEDITION-IV) gab es zu Behandlungsende keine EQ-5D VAS Responder. Die Responderate 12 Wochen nach Behandlungsende lag bei 50%.

In der Analyse der gepoolten Ergebnisse des EQ-5D VAS in Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion lag die Responderate zu Behandlungsende bei 25,0% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 50,0%.

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

Tabelle 4-138: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS (Veränderung des Wertes ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Baseline | | Veränderung bis EOT | | Veränderung bis 12 Wochen nach EOT | |
|--|----------|--------------|---------------------|-------------|------------------------------------|--------------|
| | N | MW (SD) | N | MW (SD) | N | MW (SD) |
| <i>HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1)</i> | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 46 | 80,7 (17,25) | 40 | 1,6 (16,60) | 41 | 4,4 (21,37) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 16 | 78,1 (12,94) | 15 | 2,0 (10,61) | 16 | -2,1 (11,82) |
| Gepoolt | 62 | 80,0 (16,17) | 55 | 1,7 (15,02) | 57 | 2,6 (18,77) |
| <i>HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 4.2)</i> | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 16 | 72,8 (13,25) | 16 | 1,9 (18,34) | 15 | 4,9 (18,32) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 1 | 85,0 (-) | 1 | 10,0 (-) | 1 | 5 (-) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 4 | 65,0 (12,91) | 3 | -1,7 (2,89) | 4 | 7,5 (15,00) |
| Gepoolt | 21 | 71,9 (13,19) | 20 | 1,8 (16,52) | 20 | 5,4 (17,73) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung | | | | | | |

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

Tabelle 4-139: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D Health Index Scores (Veränderung des Scores ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Baseline | | Veränderung bis EOT | | Veränderung bis 12 Wochen nach EOT | |
|--|----------|-------------|---------------------|--------------|------------------------------------|-------------|
| | N | MW (SD) | N | MW (SD) | N | MW (SD) |
| <i>HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1)</i> | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 46 | 0,83 (0,19) | 39 | 0,06 (0,21) | 41 | 0,05 (0,22) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 16 | 0,79 (0,21) | 15 | 0,05 (0,16) | 16 | 0,01 (0,29) |
| Gepoolt | 62 | 0,82 (0,2) | 54 | 0,06 (0,2) | 57 | 0,04 (0,24) |
| <i>HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 4.2)</i> | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 16 | 0,83 (0,13) | 16 | -0,02 (0,09) | 15 | 0,07 (0,13) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 1 | 1,00 (-) | 1 | 0,00 (-) | 1 | 0,00 (-) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 4 | 0,53 (0,30) | 3 | -0,34 (0,62) | 4 | 0,19 (0,20) |
| Gepoolt | 21 | 0,78 (0,16) | 20 | -0,07 (0,15) | 20 | 0,09 (0,14) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung | | | | | | |

HCV-Genotyp-4-Patienten ohne Zirrhose

Ein Anstieg des jeweiligen Score (EQ-5D VAS und EQ-5D Health Index Score) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Die Studie M14-868 (SURVEYOR-II) zeigte beim EQ-5D VAS zu Behandlungsende einen mittleren Anstieg um 1,6 Punkte. 12 Wochen nach Behandlungsende wurde eine mittlere Veränderung von 4,4 Punkten festgestellt. Der Health Index Score lag im Vergleich zu Baseline zu Behandlungsende bzw. 12 Wochen nach Behandlungsende um im Mittel 0,06 bzw. 0,05 Punkten höher.

In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) veränderte sich der EQ-5D VAS zu Behandlungsende im Vergleich zu Baseline um durchschnittlich 2,0 Punkte und 12 Wochen nach Behandlungsende um durchschnittlich -2,1 Punkte. Im Health Index Score wurde bei Behandlungsende eine mittlere Veränderung von 0,05 Punkten dokumentiert. 12 Wochen nach Behandlungsende wurde im Mittel eine Veränderung im Vergleich zu Baseline von 0,01 Punkten festgestellt.

Für die gepoolten Ergebnisse in HCV-Genotyp 4-Patienten ergibt sich beim EQ-5D VAS eine mittlere Veränderung zu Behandlungsende um durchschnittlich 1,7 Punkte. Diese vergrößert sich bis 12 Wochen nach Behandlungsende auf 2,6 Punkte im Mittel. Beim Health Index Score zeigt sich zu Behandlungsende bzw. 12 Wochen nach Behandlungsende eine Veränderung von durchschnittlich 0,06 bzw. 0,04 Punkten.

HCV-Genotyp-4-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Ein Anstieg des jeweiligen Score (EQ-5D VAS und EQ-5D Health Index Score) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Studie M14-172 (EXPEDITION-I) stieg der EQ-5D VAS bis Behandlungsende im Mittel um 1,9 Punkte. Auch 12 Wochen nach Behandlungsende zeigte sich ein Anstieg des EQ-5D VAS von Baseline um im Mittel 4,9 Punkte. Für den EQ-5D Health Index ergab sich eine mittlere Veränderung um -0,02 Punkte zu Behandlungsende und ein mittlerer Anstieg von 0,07 Punkten 12 Wochen nach Behandlungsende.

In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) wurde zu Behandlungsende eine Veränderung im EQ-5D VAS von 10,0 Punkten festgestellt. 12 Wochen nach Behandlungsende lag die mittlere Veränderung bei 5 Punkten. Der Health Index Score zu beiden Zeitpunkten im Mittel unverändert.

In der Studie M15-462 (EXPEDITION-IV) wurde zu Behandlungsende eine Veränderung im EQ-5D VAS von durchschnittlich -1,7 Punkten festgestellt. 12 Wochen nach Behandlungsende war die Veränderung im Mittel bei 7,5 Punkten. Der Health Index Score veränderte sich von Baseline zu Behandlungsende um -0,34 Punkte, zu 12 Wochen nach Behandlungsende um 0,19 Punkte.

Die Analyse der gepoolten Daten in HCV- Genotyp 4-Patienten mit kompensierter Zirrhose zeigen zu Behandlungsende einen mittleren Anstieg des EQ-5D VAS um 1,8 Punkte. Dieser Trend setzt sich 12 Wochen nach Behandlungsende mit einer mittleren Veränderung von 5,4 Punkten fort. Der Health Index Score zeigt zu Behandlungsende eine mittlere Veränderung von -0,07 Punkten und 12 Wochen nach Behandlungsende eine mittlere Veränderung von 0,09 Punkten.

HCV-Genotyp-5/6-Patienten

Tabelle 4-140: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS (Zunahme des EQ-5D VAS ab Baseline um ≥ 10 Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | EOT | | 12 Wochen nach EOT | |
|---|-----|----------|--------------------|----------|
| | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT5/6-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 5.1) | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 11 | 6 (54,5) | 11 | 5 (45,5) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 3 | 1 (33,3) | 3 | 2 (66,7) |
| Gepoolt | 14 | 7 (50,0) | 14 | 7 (50,0) |
| HCV-GT5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 5.2) | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 5 | 2 (40,0) | 7 | 2 (28,6) |
| Response=Anstieg des EQ-5D VAS Scores um ≥ 10 Punkte Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | |

HCV-Genotyp-5/6-Patienten ohne Zirrhose

Ein Ansprechen hinsichtlich des EQ-5D VAS (Anstieg des Wertes um ≥ 10 Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Studie M14-868 (SURVEYOR-II) erreichten 54,5% der Patienten das EQ-5D VAS Responsekriterium zu Behandlungsende. Die Responderate 12 Wochen nach Behandlungsende lag bei 45,5%.

In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) gab es 33,3% Responder zu Behandlungsende. Die Responderate 12 Wochen nach Behandlungsende lag bei 66,6%.

Die Analyse der gepoolten Daten in HCV-Genotyp 5/6-Patienten ohne Zirrhose zeigt zu beiden Zeitpunkten eine Responderate von 50,0%.

HCV-Genotyp-5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Ein Ansprechen hinsichtlich des EQ-5D VAS (Anstieg des Wertes um ≥ 10 Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Die Responderate in der Studie M14-172 (EXPEDITION-I) lag zu Behandlungsende bei 40% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 28,6%.

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

Tabelle 4-141: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS (Veränderung des Wertes ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Baseline | | Veränderung bis EOT | | Veränderung bis 12 Wochen nach EOT | |
|--|----------|--------------|---------------------|--------------|------------------------------------|-------------|
| | N | MW (SD) | N | MW (SD) | N | MW (SD) |
| <i>HCV-GT5/6-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 5.1)</i> | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 12 | 71,7 (16,00) | 12 | 11,3 (12,64) | 11 | 7,5 (14,94) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 3 | 70,0 (10,0) | 3 | 0,0 (17,32) | 3 | 10,7 (9,02) |
| Gepoolt | 15 | 71,4 (15,08) | 15 | 9,0 (13,36) | 14 | 8,2 (13,95) |
| <i>HCV-GT5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 5.2)</i> | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 7 | 75,7 (17,90) | 6 | 3,3 (5,16) | 7 | 6,9 (6,89) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung | | | | | | |

Tabelle 4-142: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D Health Index Scores (Veränderung des Scores ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Baseline | | Veränderung bis EOT | | Veränderung bis 12 Wochen nach EOT | |
|--|----------|-------------|---------------------|--------------|------------------------------------|--------------|
| | N | MW (SD) | N | MW (SD) | N | MW (SD) |
| <i>HCV-GT5/6-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 5.1)</i> | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 12 | 0,89 (0,12) | 12 | 0,02 (0,30) | 11 | -0,06 (0,17) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 3 | 0,86 (0,14) | 3 | -0,06 (0,10) | 3 | 0,09 (0,16) |
| Gepoolt | 15 | 0,88 (0,12) | 15 | 0,00 (0,27) | 14 | -0,03 (0,17) |
| <i>HCV-GT5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 5.2)</i> | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 7 | 0,93 (0,12) | 6 | 0,03 (0,08) | 7 | -0,02 (0,12) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung | | | | | | |

HCV-Genotyp-5/6-Patienten ohne Zirrhose

Ein Anstieg des jeweiligen Score (EQ-5D VAS und EQ-5D Health Index Score) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In Studie M14-868 (SURVEYOR-II) lag der EQ-5D VAS zu Behandlungsende im Mittel bei 11,3 Punkten höher als zu Baseline. 12 Wochen nach Behandlungsende zeigten die Patienten im Mittel eine Veränderung von 7,5 Punkten. Beim Health Index Score war bei Behandlungsende im Mittel eine mittlere Veränderung von 0,02 Punkten und 12 Wochen nach Behandlungsende von -0,06 Punkten dokumentiert.

Die Studie M14-730 (EXPEDITION-II) zeigte zu Behandlungsende im Mittel keine Veränderung im EQ-5D VAS. 12 Wochen nach Behandlungsende lag der EQ-5D VAS im Mittel bei 10,7 Punkten höher als zu Baseline. Beim Health Index Score war bei Behandlungsende eine mittlere Veränderung von -0,06 Punkten und 12 Wochen nach Behandlungsende von 0,09 Punkten dokumentiert.

Die Analyse der gepoolten Daten in HCV-Genotyp 5/6-Patienten ohne Zirrhose zeigen zu Behandlungsende eine mittlere Veränderung des EQ-5D VAS um 9,0 Punkte. Die mittlere Veränderung 12 Wochen nach Behandlungsende lag bei 8,2 Punkten. Beim Health Index Score zeigte sich 12 Wochen nach Behandlungsende eine mittlere Veränderung von -0,03 Punkten.

HCV-Genotyp-5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Ein Anstieg des jeweiligen Score (EQ-5D VAS und EQ-5D Health Index Score) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Studie M14-172 (EXPEDITION-I) ist ein ansteigender Trend für den EQ-5D VAS erkennbar. Im Vergleich zu Baseline stieg der EQ-5D VAS um 3,3 Punkte zu Behandlungsende und 6,9 Punkte zu 12 Wochen nach Behandlungsende. Für den EQ-5D Health Index zeigte sich zu Behandlungsende eine mittlere Veränderung von 0,03 Punkten und 12 Wochen nach Behandlungsende von -0,02 Punkten.

Lebertransplantationspatienten

Tabelle 4-143: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS (Zunahme des EQ-5D VAS ab Baseline um ≥ 10 Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | EOT | | 12 Wochen nach EOT | |
|--|-----|-----------|--------------------|-----------|
| | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 76 | 27 (35,5) | 74 | 29 (39,2) |
| Response=Anstieg des EQ-5D VAS Scores um ≥ 10 Punkte Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | |

Ein Ansprechen hinsichtlich des EQ-5D VAS (Anstieg des Wertes um ≥ 10 Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Die Responserate zu Behandlungsende lag bei 35,5%. 12 Wochen nach Behandlungsende lag bei 39,2% der Patienten eine Verbesserung des EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte vor.

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

Tabelle 4-144: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS (Veränderung des Wertes ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Baseline | | Veränderung bis EOT | | Veränderung bis 12 Wochen nach EOT | |
|--|----------|--------------|---------------------|-------------|------------------------------------|-------------|
| | N | MW (SD) | N | MW (SD) | N | MW (SD) |
| <i>Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6)</i> | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 78 | 73,9 (18,54) | 76 | 3,8 (17,24) | 74 | 3,8 (16,87) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung | | | | | | |

Tabelle 4-145: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D Health Index Scores (Veränderung des Scores ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Baseline | | Veränderung bis EOT | | Veränderung bis 12 Wochen nach EOT | |
|---|----------|--------------|---------------------|---------------|------------------------------------|---------------|
| | N | MW (SD) | N | MW (SD) | N | MW (SD) |
| <i>Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6)</i> | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 78 | 0,78 (0,257) | 76 | -0,01 (0,185) | 74 | -0,02 (0,199) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung | | | | | | |

Ein Anstieg des jeweiligen Score (EQ-5D VAS und EQ-5D Health Index Score) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In Studie M13-596 (MAGELLAN-II) zeigte sich zu Behandlungsende im Mittel eine Veränderung im EQ-5D VAS von 3,8 Punkten. Auch 12 Wochen nach Behandlungsende zeigten die Patienten im Mittel eine Veränderung von 3,8 Punkten. Beim Health Index Score war bei Behandlungsende eine mittlere Veränderung von -0,1 Punkten und 12 Wochen nach Behandlungsende von -0,02 Punkten dokumentiert.

4.3.2.3.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-146: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des SF-36 – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| M14-867 (SURVEYOR-I) | Anteil Patienten mit Anstieg des Subscores (PCS bzw. MCS) ab Baseline um mindestens 2,5 Punkte Veränderung ab Baseline hinsichtlich der Subscores (PCS bzw. MCS) |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | Anteil Patienten mit Anstieg des Subscores (PCS bzw. MCS) ab Baseline um mindestens 2,5 Punkte Veränderung ab Baseline hinsichtlich der Subscores (PCS bzw. MCS) |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | Nicht erhoben |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | Anteil Patienten mit Anstieg des Subscores (PCS bzw. MCS) ab Baseline um mindestens 2,5 Punkte Veränderung ab Baseline hinsichtlich der Subscores (PCS bzw. MCS) |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | Anteil Patienten mit Anstieg des Subscores (PCS bzw. MCS) ab Baseline um mindestens 2,5 Punkte Veränderung ab Baseline hinsichtlich der Subscores (PCS bzw. MCS) |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | Anteil Patienten mit Anstieg des Subscores (PCS bzw. MCS) ab Baseline um mindestens 2,5 Punkte Veränderung ab Baseline hinsichtlich der Subscores (PCS bzw. MCS) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | Anteil Patienten mit Anstieg des Subscores (PCS bzw. MCS) ab Baseline um mindestens 2,5 Punkte Veränderung ab Baseline hinsichtlich der Subscores (PCS bzw. MCS) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | Anteil Patienten mit Anstieg des Subscores (PCS bzw. MCS) ab Baseline um mindestens 2,5 Punkte Veränderung ab Baseline hinsichtlich der Subscores (PCS bzw. MCS) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | Nicht erhoben |
| Abkürzungen: MCS: 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.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der SF-36v2 enthält Fragen zur Beurteilung der acht Dimensionen Vitalität, körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen, allgemeiner Gesundheitszustand, körperliche Rollenfunktion, emotionale Rollenfunktion, soziale Funktionsfähigkeit und psychisches Wohlbefinden. Die Dimensionen ergeben sich als gewichtete Summen von Fragen innerhalb jeder Domäne. Die Domänen können zum körperlichen und mentalen Summencore zusammengefasst werden. Ein höherer Wert steht hierbei für einen besseren körperlichen bzw. mentalen Zustand.

Es werden Responderanalysen dargestellt, in welchen die Patienten ab Baseline eine Zunahme des PCS- oder MCS-Score um $\geq 2,5$ Punkte aufweisen mussten, um als Responder gezählt zu werden; dies entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Außerdem werden stetige Auswertungen zu den beiden Summenscores dargestellt. Zwar liegen für vereinzelte Studien Ergebnisse zu Woche 24 nach Behandlungsende vor, es wird jedoch auf die Ergebnisse zu Woche 12 nach Behandlungsende zurückgegriffen, da dies der primär relevante Zeitpunkt zur Beurteilung der Morbidität ist und zu diesem Zeitpunkt aus allen Studien Ergebnisse vorliegen.

Es werden lediglich Ergebnisse für Patienten, die mit G/P behandelt wurden, dargestellt, da in den vergleichenden Studien (ENDURANCE-III und CERTAIN-I) die Referenzbehandlung nicht der zVT entspricht oder als Mono- anstatt als Kombinationstherapie verabreicht wurde. Somit sind die Ergebnisse generell als hoch verzerrt einzustufen.

In den folgenden Tabellen sind die Anteile der Patienten dargestellt, die in den Studienarm eingeschlossen wurden, jedoch nicht zum Auswertungszeitpunkt einen Fragebogen beantwortet haben. Insgesamt zeigen sich über alle Studien hinweg niedrige Nichtberücksichtigungsanteile in den Analysen.

Tabelle 4-147: Nichtberücksichtigungsanteile beim SF-36 (PCS) bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Auswertungszeitpunkt | |
|--|----------------------|--------------------|
| | EOT % (n/N) | 12 Wochen nach EOT |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 2,9% (1/34) | 2,9% (1/34) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 5,7% (5/87) | 3,4% (3/87) |
| Gepoolt | 5,0% (6/121) | 3,3% (4/121) |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 2,2% (2/90) | 3,3% (3/90) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 0,0% (0/10) | 0,0% (0/10) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 9,1% (1/11) | 45,5% (5/11) |
| Gepoolt | 2,7% (3/111) | 7,2% (8/111) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus | | |

Tabelle 4-148: Nichtberücksichtigungsanteile beim SF-36 (MCS) bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Auswertungszeitpunkt | |
|--|----------------------|--------------------|
| | EOT % (n/N) | 12 Wochen nach EOT |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 2,9% (1/34) | 2,9% (1/34) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 5,7% (5/87) | 3,4% (3/87) |
| Gepoolt | 5,0% (6/121) | 3,3% (4/121) |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 2,2% (2/90) | 3,3% (3/90) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 0,0% (0/10) | 0,0% (0/10) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 9,1% (1/11) | 45,5% (5/11) |
| Gepoolt | 2,7% (3/111) | 7,2% (8/111) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus | | |

Tabelle 4-149: Nichtberücksichtigungsanteile beim SF-36 (PCS) bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Auswertungszeitpunkt | |
|--|----------------------|--------------------|
| | EOT % (n/N) | 12 Wochen nach EOT |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 6,6% (13/197) | 1,5% (3/197) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 0,0% (0/9) | 0,0% (0/9) |
| Gepoolt | 6,3% (13/206) | 1,5% (3/206) |
| <i>HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2)</i> | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 0,0% (0/31) | 3,2% (1/31) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 100% (1/1) | 100% (1/1) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 0,0% (0/4) | 0,0% (0/4) |
| Gepoolt | 2,8% (1/36) | 5,6% (2/36) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus | | |

Tabelle 4-150: Nichtberücksichtigungsanteile beim SF-36 (MCS) bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Auswertungszeitpunkt | |
|--|----------------------|--------------------|
| | EOT % (n/N) | 12 Wochen nach EOT |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 6,6% (13/197) | 1,5% (3/197) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 0,0% (0/9) | 0,0% (0/9) |
| Gepoolt | 6,3% (13/206) | 1,5% (3/206) |
| <i>HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2)</i> | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 0,0% (0/31) | 3,2% (1/31) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 100% (1/1) | 100% (1/1) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 0,0% (0/4) | 0,0% (0/4) |
| Gepoolt | 2,8% (1/36) | 5,6% (2/36) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus | | |

Tabelle 4-151: Nichtberücksichtigungsanteile beim SF-36 (PCS) bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Auswertungszeitpunkt | |
|--|----------------------|--------------------|
| | EOT % (n/N) | 12 Wochen nach EOT |
| <i>Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1)</i> | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 10,3% (3/29) | 13,8% (4/29) |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 1,3% (2/157) | 4,5% (7/157) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 4,5% (1/22) | 9,1% (2/22) |
| Gepoolt | 2,9% (6/208) | 6,3% (13/208) |
| <i>Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2)</i> | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 12,5% (8/64) | 6,3% (4/64) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 25,0% (1/4) | 0,0% (0/4) |
| Gepoolt | 13,2% (9/68) | 5,9% (4/68) |
| <i>Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3)</i> | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 4,1% (3/73) | 0,0% (0/73) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus | | |

Tabelle 4-152: Nichtberücksichtigungsanteile beim SF-36 (MCS) bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Auswertungszeitpunkt | |
|---|----------------------|--------------------|
| | EOT % (n/N) | 12 Wochen nach EOT |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 10,3% (3/29) | 13,8% (4/29) |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 1,3% (2/157) | 4,5% (7/157) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 4,5% (1/22) | 9,1% (2/22) |
| Gepoolt | 2,9% (6/208) | 6,3% (13/208) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 12,5% (8/64) | 6,3% (4/64) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 25,0% (1/4) | 0,0% (0/4) |
| Gepoolt | 13,2% (9/68) | 5,9% (4/68) |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 4,1% (3/73) | 0,0% (0/73) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus | | |

Tabelle 4-153: Nichtberücksichtigungsanteile beim SF-36 (PCS) bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Auswertungszeitpunkt | |
|---|----------------------|--------------------|
| | EOT % (n/N) | 12 Wochen nach EOT |
| HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1) | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 13,0% (6/46) | 13,0% (6/46) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 0,0% (0/16) | 6,3% (1/16) |
| Gepoolt | 9,7% (6/62) | 11,3% (7/62) |
| HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 4.2) | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 0,0% (0/16) | 6,3% (1/16) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 0,0% (0/1) | 0,0% (0/1) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 0,0% (0/4) | 0,0% (0/4) |
| Gepoolt | 0,0% (0/21) | 4,8% (1/21) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus | | |

Tabelle 4-154: Nichtberücksichtigungsanteile beim SF-36 (MCS) bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Auswertungszeitpunkt | |
|--|----------------------|--------------------|
| | EOT % (n/N) | 12 Wochen nach EOT |
| <i>HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1)</i> | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 13,0% (6/46) | 13,0% (6/46) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 0,0% (0/16) | 6,3% (1/16) |
| Gepoolt | 9,7% (6/62) | 11,3% (7/62) |
| <i>HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 4.2)</i> | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 0,0% (0/16) | 6,3% (1/16) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 0,0% (0/1) | 0,0% (0/1) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 0,0% (0/4) | 0,0% (0/4) |
| Gepoolt | 0,0% (0/21) | 4,8% (1/21) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus | | |

Tabelle 4-155: Nichtberücksichtigungsanteile beim SF-36 (PCS) bei Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Auswertungszeitpunkt | |
|--|----------------------|--------------------|
| | EOT % (n/N) | 12 Wochen nach EOT |
| <i>HCV-GT5/6-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 5.1)</i> | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 0,0% (0/12) | 8,3% (1/12) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 0,0% (0/3) | 0,0% (0/3) |
| Gepoolt | 0,0% (0/15) | 6,7% (1/15) |
| <i>HCV-GT5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 5.2)</i> | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 2,2% (2/9) | 2,2% (2/9) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus | | |

Tabelle 4-156: Nichtberücksichtigungsanteile beim SF-36 (MCS) bei Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Auswertungszeitpunkt | |
|---|----------------------|--------------------|
| | EOT % (n/N) | 12 Wochen nach EOT |
| HCV-GT5/6-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 5.1) | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 0,0% (0/12) | 8,3% (1/12) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 0,0% (0/3) | 0,0% (0/3) |
| Gepoolt | 0,0% (0/15) | 6,7% (1/15) |
| HCV-GT5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 5.2) | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 2,2% (2/9) | 2,2% (2/9) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus | | |

Tabelle 4-157: Nichtberücksichtigungsanteile beim SF-36 bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Auswertungszeitpunkt | |
|---|----------------------|--------------------|
| | EOT % (n/N) | 12 Wochen nach EOT |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | |
| PCS | 12,5% (10/80) | 15,0% (12/80) |
| MCS | 12,5% (10/80) | 15,0% (12/80) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary | | |

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.

HCV-Genotyp-1-Patienten

Tabelle 4-158: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (Zunahme des SF-36 PCS ab Baseline um $\geq 2,5$ Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | EOT | | 12 Wochen nach EOT | |
|---|-----|-----------|--------------------|-----------|
| | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 33 | 12 (36,4) | 33 | 14 (42,4) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 82 | 29 (35,4) | 84 | 27 (32,1) |
| Gepoolt | 115 | 41 (35,7) | 117 | 41 (35,0) |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 83 | 30 (36,1) | 87 | 43 (49,4) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 10 | 5 (50,0) | 10 | 6 (60,0) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 10 | 5 (50,0) | 6 | 2 (33,3) |
| Gepoolt | 103 | 40 (38,8) | 103 | 51 (49,5) |
| Response=Anstieg des Score um $\geq 2,5$ Punkte Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | |

Tabelle 4-159: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (Zunahme des SF-36 MCS ab Baseline um $\geq 2,5$ Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | EOT | | 12 Wochen nach EOT | |
|---|-----|-----------|--------------------|-----------|
| | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 33 | 17 (51,5) | 33 | 17 (51,5) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 82 | 31 (37,8) | 84 | 38 (45,2) |
| Gepoolt | 115 | 48 (41,7) | 117 | 55 (47,0) |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 83 | 43 (51,8) | 87 | 50 (57,5) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 10 | 6 (60,0) | 10 | 3 (30,0) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 10 | 4 (40,0) | 6 | 3 (50,0) |
| Gepoolt | 103 | 53 (51,5) | 103 | 56 (54,4) |
| Response=Anstieg des Score um $\geq 2,5$ Punkte Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | |

HCV-Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose

Ein Ansprechen hinsichtlich der Subscores MCS und PCS des SF-36 (Anstieg des jeweiligen Scores um $\geq 2,5$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In den Responderanalysen für die Studie M14-867 (SURVEYOR-I) erreichten 36,4% der Patienten einen Anstieg im PCS des SF-36 von mindestens 2,5 Punkten zu Behandlungsende. 12 Wochen nach Behandlungsende lag die Responderate bei 42,4%. Beim MCS lag die Responderate zu Behandlungsende und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 51,5%.

In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) erreichten 35,4% der Patienten das PCS Responsekriterium. Die Responderate 12 Wochen nach Behandlungsende lag bei 32,1%. Die Responderate des MCS lag zu Behandlungsende bei 37,8% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 45,2%.

In der Analyse der gepoolten Ergebnisse des SF-36 in HCV-Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose lagen die Responderaten bezüglich des PCS zu Behandlungsende bei 35,7% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 35,0%. Die MCS Responderaten lagen zu Behandlungsende bzw. 12 Wochen nach Behandlungsende bei 41,7% bzw. 47,0%.

HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Ein Ansprechen hinsichtlich der Subscores MCS und PCS des SF-36 (Anstieg des jeweiligen Scores um $\geq 2,5$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Studie M14-172 (EXPEDITION-I) erreichten zu Behandlungsende 36,1% der Patienten einen Anstieg von mindestens 2,5 Punkten im PCS des SF-36. Die Responderate 12 Wochen nach Behandlungsende lag bei 49,4%. Die Responderate des MCS lag zu Behandlungsende bei 51,8% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 57,5%.

In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) lag die Responderate zu Behandlungsende bzw. 12 Wochen Behandlungsende bei 50,0% bzw. 60,0%. Die Responderate des MCS lag zu Behandlungsende bei 60,0% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 30,0%.

Die Responderanalysen für den PCS in Studie M14-730 (EXPEDITION-IV) ergaben für 50% der Patienten einen Anstieg von mindestens 2,5 Punkten zu Behandlungsende. 12 Wochen nach Behandlungsende lag die Responderate bei 33,3%. Die Responderate des MCS lag zu Behandlungsende bei 40% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 50%.

In der Analyse der gepoolten Ergebnisse des SF-36 in HCV-Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose lagen die Responderaten bezüglich des PCS bei 38,8% zu Behandlungsende und 49,5% 12 Wochen nach Behandlungsende. Die MCS Responderaten lagen bei 51,5% bzw. 54,4% zu Behandlungsende bzw. 12 Wochen nach Behandlungsende.

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

Tabelle 4-160: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (PCS) (Veränderung des Wertes ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Baseline | | Veränderung bis EOT | | Veränderung bis 12 Wochen nach EOT | |
|--|----------|--------------|---------------------|-------------|------------------------------------|------------|
| | N | MW (SD) | N | MW (SD) | N | MW (SD) |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 34 | 49,2 (11,33) | 33 | 0,5 (7,77) | 33 | 0,8 (7,76) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 86 | 49,5 (9,64) | 82 | 1,1 (5,76) | 84 | 0,8 (6,94) |
| Gepoolt | 120 | 49,4 (10,11) | 115 | 0,9 (6,33) | 117 | 0,8 (7,17) |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 89 | 41,6 (10,68) | 88 | 1,2 (8,83) | 87 | 1,9 (9,76) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 10 | 48,3 (5,28) | 10 | 2,8 (5,01) | 10 | 2,6 (4,49) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 11 | 42,9 (8,29) | 10 | -0,6 (7,46) | 6 | 2,2 (4,88) |
| Gepoolt | 110 | 42,3 (10,00) | 108 | 1,2 (8,39) | 103 | 2,0 (9,04) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung | | | | | | |

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

Tabelle 4-161: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (MCS) (Veränderung des Wertes ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Baseline | | Veränderung bis EOT | | Veränderung bis 12 Wochen nach EOT | |
|--|----------|--------------|---------------------|-------------|------------------------------------|-------------|
| | N | MW (SD) | N | MW (SD) | N | MW (SD) |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 34 | 48,3 (10,09) | 33 | 1,6 (10,82) | 33 | 2,7 (9,55) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 86 | 45,9 (11,53) | 82 | 2,0 (7,40) | 84 | 1,5 (11,54) |
| Gepoolt | 120 | 46,6 (11,13) | 115 | 1,9 (8,37) | 117 | 1,8 (10,99) |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 89 | 44,0 (13,02) | 88 | 2,9 (10,54) | 87 | 5,1 (11,40) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 10 | 45,2 (11,98) | 10 | 4,1 (14,35) | 10 | 3,4 (14,28) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 11 | 53,5 (8,67) | 10 | 0,6 (6,74) | 6 | -0,4 (9,51) |
| Gepoolt | 110 | 45,1 (12,53) | 108 | 2,8 (15,54) | 103 | 4,6 (11,56) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung | | | | | | |

HCV-Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose

Ein Anstieg des jeweiligen Score (PCS und MCS) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Studie M14-867 (SURVEYOR-I) nahm der PCS des SF-36 zum Behandlungsende im Vergleich zu Baseline im Mittel um 0,5 Punkte und 12 Wochen nach Behandlungsende im Mittel um 0,8 Punkte zu. Der MCS lag bei Behandlungsende im Mittel 1,6 Punkte und 12 Wochen nach Behandlungsende 2,7 Punkte höher als zu Baseline.

In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) war der PCS des SF-36 zu Behandlungsende bzw. 12 Wochen nach Behandlungsende im Mittel 1,1 Punkte bzw. 0,8 Punkte höher als zu Baseline. Der MCS nahm bis Behandlungsende im Mittel um 2,0 Punkte zu; 12 Wochen nach Behandlungsende war der Score im Mittel um 1,5 Punkte gestiegen.

Bei der Analyse der gepoolten Daten zeigte sich bis Behandlungsende eine mittlere Veränderung des PCS von 0,9 Punkten. 12 Wochen nach Behandlungsende lag die Veränderung im Mittel bei 0,8 Punkten. Beim MCS lag die mittlere Veränderung zu Behandlungsende bzw. 12 Wochen nach Behandlungsende bei 1,9 bzw. 1,8 Punkten.

HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Ein Anstieg des jeweiligen Score (PCS und MCS) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Studie M14-172 (EXPEDITION-I) nahm der mittlere Score des PCS bis Behandlungsende um 1,2 Punkte zu. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende nahm der PCS um 1,9 Punkte zu. Der MCS stieg im Vergleich zu Baseline um 2,9 Punkte bis Behandlungsende und 12 Wochen nach Behandlungsende um 5,1 Punkte.

In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) kam es sowohl zu Behandlungsende als auch 12 Wochen nach Behandlungsende im Vergleich zu Baseline zu einem Anstieg des PCS um durchschnittlich 2,8 Punkte bzw. 2,6 Punkte. Bis Behandlungsende stieg der MCS um im Mittel 4,1 Punkte. 12 Wochen nach Behandlungsende war der MCS im Mittel um 3,4 Punkte gestiegen.

In der Studie M14-172 (EXPEDITION-IV) lag der mittlere PCS zu Behandlungsende um -0,6 Punkte niedriger im Vergleich zu Baseline. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende änderte sich der PCS im Mittel um 2,2 Punkte. Der MCS nahm bis Behandlungsende um im Mittel 0,6 Punkte zu; 12 Wochen nach Behandlungsende lag die mittlere Veränderung bei -0,4 Punkten.

In der Analyse der gepoolten Daten des SF-36 in HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose, stieg der PCS von Baseline zu Behandlungsende bzw. 12 Wochen nach Behandlungsende um im Mittel 1,2 bzw. 2,0 Punkte an. Beim MCS zeigte sich zu Behandlungsende eine mittlere Veränderung von 2,8 Punkten. Diese vergrößerte sich bis 12 Wochen nach Behandlungsende auf durchschnittlich 4,6 Punkte.

HCV-Genotyp-2-Patienten

Tabelle 4-162: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (Zunahme des SF-36 PCS ab Baseline um $\geq 2,5$ Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | EOT | | 12 Wochen nach EOT | |
|---|-----|-----------|--------------------|-----------|
| | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 183 | 80 (43,7) | 194 | 83 (42,8) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 9 | 2 (22,2) | 9 | 4 (44,4) |
| Gepoolt | 192 | 82 (42,7) | 203 | 97 (47,8) |
| <i>HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2)</i> | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 31 | 14 (45,2) | 30 | 14 (46,7) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 4 | 1 (25,0) | 4 | 1 (25,0) |
| Gepoolt | 35 | 15 (42,9) | 34 | 15 (44,1) |
| Response=Anstieg des Score um $\geq 2,5$ Punkte Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | |

Tabelle 4-163: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (Zunahme des SF-36 MCS ab Baseline um $\geq 2,5$ Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | EOT | | 12 Wochen nach EOT | |
|---|-----|-----------|--------------------|-----------|
| | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 183 | 83 (45,4) | 194 | 95 (49,0) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 9 | 1 (11,1) | 9 | 3 (33,3) |
| Gepoolt | 192 | 84 (43,8) | 203 | 98 (48,3) |
| <i>HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2)</i> | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 31 | 16 (51,6) | 30 | 13 (43,3) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 4 | 2 (50,0) | 4 | 3 (75,0) |
| Gepoolt | 35 | 18 (51,4) | 34 | 16 (47,1) |
| Response=Anstieg des Score um $\geq 2,5$ Punkte Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | |

HCV-Genotyp-2-Patienten ohne Zirrhose

Ein Ansprechen hinsichtlich der Subscores MCS und PCS des SF-36 (Anstieg des jeweiligen Scores um $\geq 2,5$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Studie M14-868 (SURVEYOR-II) erreichten 43,7% der Patienten zu Behandlungsende und 42,8% der Patienten 12 Wochen nach Behandlungsende das PCS Responsekriterium. Beim MCS lag die Responderate zu Behandlungsende bei 45,4% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 49%.

In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) wurde für den PCS zu Behandlungsende eine Responderate von 22,2% festgestellt. Die Responderate 12 Wochen nach Behandlungsende lag bei 44,4%. Beim MCS lag die Responderate zu Behandlungsende bei 11,1% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 33,3%.

In der gepoolten Analyse der Ergebnisse lag die Responderate sowohl für den MCS als auch den PCS des SF-36 zu beiden Zeitpunkten bei deutlich über 40%.

HCV-Genotyp-2-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Ein Ansprechen hinsichtlich der Subscores MCS und PCS des SF-36 (Anstieg des jeweiligen Scores um $\geq 2,5$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Studie M14-172 (EXPEDITION-I) erreichten zu Behandlungsende 25,8% der Patienten das PCS Responsekriterium. Die Responderate lag 12 Wochen nach Behandlungsende bei 46,7%. Beim MCS lag die Responderate zu Behandlungsende bei 51,6% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 43,3%.

In der Studie M15-462 (EXPEDITION-IV) zeigte sich zu Behandlungsende und 12 Wochen nach Behandlungsende eine Responderate von 25% im PCS. Beim MCS lag die Responderate zu Behandlungsende bei 50% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 75%.

In der gepoolten Analyse der Ergebnisse lag die Responderate sowohl für den MCS als auch den PCS des SF-36 zu beiden Zeitpunkten bei deutlich über 40%.

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

Tabelle 4-164: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (PCS) (Veränderung des Wertes ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Baseline | | Veränderung bis EOT | | Veränderung bis 12 Wochen nach EOT | |
|--|----------|--------------|---------------------|-------------|------------------------------------|-------------|
| | N | MW (SD) | N | MW (SD) | N | MW (SD) |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 197 | 47,2 (10,69) | 184 | 2,2 (6,51) | 194 | 2,2 (7,46) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 9 | 48,7 (11,47) | 9 | -0,6 (3,35) | 9 | 0,7 (5,83) |
| Gepoolt | 206 | 47,3 (10,72) | 193 | 2,1 (6,38) | 203 | 2,1 (7,40) |
| <i>HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2)</i> | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 31 | 39,3 (12,20) | 31 | 1,2 (8,05) | 30 | 3,0 (9,08) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 1 | 27,9 (-) | 0 | - | 0 | - |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 4 | 45,2 (6,57) | 4 | -6,2 (9,23) | 4 | -1,7 (7,02) |
| Gepoolt | 36 | 39,6 (11,69) | 35 | 0,4 (8,16) | 34 | 2,4 (8,89) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung | | | | | | |

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

Tabelle 4-165: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (MCS) (Veränderung des Wertes ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Baseline | | Veränderung bis EOT | | Veränderung bis 12 Wochen nach EOT | |
|--|----------|--------------|---------------------|-------------|------------------------------------|--------------|
| | N | MW (SD) | N | MW (SD) | N | MW (SD) |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 197 | 47,3 (12,27) | 184 | 2,2 (10,56) | 194 | 3,1 (10,51) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 9 | 52,6 (5,69) | 9 | -0,8 (3,52) | 9 | -2,6 (7,72) |
| Gepoolt | 206 | 47,5 (12,01) | 193 | 2,1 (10,27) | 203 | 2,8 (10,40) |
| <i>HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2)</i> | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 31 | 48,4 (9,82) | 31 | 1,2 (10,04) | 30 | 1,9 (10,49) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 1 | 46,3 (-) | 0 | - | 0 | - |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 4 | 44,9 (11,18) | 4 | 2,5 (11,08) | 4 | -1,6 (14,23) |
| Gepoolt | 36 | 48,0 (9,94) | 35 | 1,3 (10,13) | 34 | 1,5 (10,84) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung | | | | | | |

HCV-Genotyp-2-Patienten ohne Zirrhose

Ein Anstieg des jeweiligen Score (PCS und MCS) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Studie M14-868 (SURVEYOR-II) zeigte sich im PCS zu Behandlungsende und 12 Wochen nach Behandlungsende eine mittlere Veränderung von 2,2 Punkten. Der MCS veränderte sich zu Behandlungsende im Mittel um 2,2 Punkte und 12 Wochen nach Behandlungsende um 3,1 Punkte.

Die Studie M14-730 (EXPEDITION-II) zeigt zu Behandlungsende eine mittlere Veränderung im PCS von -0,6 Punkten. 12 Wochen nach Behandlungsende lag die mittlere Veränderung bei 0,7 Punkten. Beim MCS wurde zu Behandlungsende eine mittlere Veränderung von -0,8 Punkten und 12 Wochen nach Behandlungsende von -2,6 Punkten gezeigt.

Die gepoolten Ergebnisse zeigen für den PCS und den MCS zu beiden Zeitpunkten im Mittel einen Anstieg des Scores im Vergleich zur Baseline um 2,1 bzw. 2,8 Punkte.

HCV-Genotyp-2-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Ein Anstieg des jeweiligen Score (PCS und MCS) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der M14-172 (EXPEDITION-I) stieg der mittlere PCS Score zu Behandlungsende um 1,2 Punkte an, 12 Wochen nach Behandlungsende lag der Anstieg bei durchschnittlich 3,0 Punkten. Zu Behandlungsende war der MCS Score im Mittel um 1,2 Punkte gestiegen. 12 Wochen nach Behandlungsende lag die mittlere Veränderung bei 1,9 Punkten.

Die Studie M14-730 (EXPEDITION-II) hatte in dieser Subpopulation nur einen Patienten, dieser hatte weder zu Behandlungsende, noch 12 Wochen nach Behandlungsende einen PCS oder MCS dokumentiert.

In der Studie M15-462 (EXPEDITION-IV) zeigte sich im PCS zu Behandlungsende eine mittlere Veränderung von -6,2 Punkten. Im Durchschnitt änderte sich der Score 12 Wochen nach Behandlungsende um -1,7 Punkte. Der MCS veränderte sich zu Behandlungsende im Mittel um 2,5 Punkte und 12 Wochen nach Behandlungsende um -1,6 Punkte.

Die gepoolten Ergebnisse zeigen für den PCS und den MCS zu allen Zeitpunkten im Mittel einen Anstieg des Scores im Vergleich zur Baseline um 1,3 bzw. 1,5 Punkte.

HCV-Genotyp-3-Patienten

Tabelle 4-166: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (Zunahme des SF-36 PCS ab Baseline um $\geq 2,5$ Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | EOT | | 12 Wochen nach EOT | |
|---|-----|-----------|--------------------|-----------|
| | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 25 | 10 (40,0) | 25 | 11 (44,0) |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 139 | 68 (48,9) | 150 | 76 (50,7) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 21 | 11 (52,4) | 20 | 7 (35,0) |
| Gepoolt | 185 | 89 (48,1) | 195 | 94 (48,2) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 56 | 23 (41,1) | 60 | 28 (46,7) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 3 | 1 (33,3) | 4 | 3 (75,0) |
| Gepoolt | 59 | 24 (40,7) | 64 | 31 (48,4) |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 69 | 31 (44,9) | 73 | 37 (50,7) |
| Response=Anstieg des Score um $\geq 2,5$ Punkte Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | |

Tabelle 4-167: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (Zunahme des SF-36 MCS ab Baseline um $\geq 2,5$ Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | EOT | | 12 Wochen nach EOT | |
|---|-----|-----------|--------------------|-----------|
| | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 25 | 12 (48,0) | 25 | 11 (44,0) |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 139 | 71 (51,1) | 150 | 76 (50,7) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 21 | 9 (42,9) | 20 | 12 (60,0) |
| Gepoolt | 185 | 92 (49,7) | 195 | 99 (50,8) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 56 | 27 (48,2) | 60 | 22 (36,7) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 3 | 2 (66,7) | 4 | 3 (75,0) |
| Gepoolt | 59 | 29 (49,2) | 64 | 25 (39,1) |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 69 | 21 (30,4) | 73 | 32 (43,8) |
| Response=Anstieg des Score um $\geq 2,5$ Punkte Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | |

Therapienaive HCV-Genotyp-3-Patienten ohne Zirrhose

Ein Ansprechen hinsichtlich der Subscores MCS und PCS des SF-36 (Anstieg des jeweiligen Scores um $\geq 2,5$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Studie M14-868 (SURVEYOR-II) zeigten 10 von 25 Patienten (40%) im PCS einen Anstieg von mindestens 2,5 Punkten nach Behandlungsende. Die Responderate 12 Wochen nach Behandlungsende lag bei 44%. Beim MCS lag die Responderate zu Behandlungsende bei 48% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 44%.

Die Responderaten des PCS in der Studie M13-594 (ENDURANCE-III) betrug zu Behandlungsende 48,9%. Die Responderate 12 Wochen nach Behandlungsende lag bei 50,7%. Beim MCS lag die Responderate zu Behandlungsende bei 51,1% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 50,7%.

In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) erreichten 52,4% der Patienten zu Behandlungsende einen Anstieg beim PCS von mindestens 2,5 Punkten. Die Responderate 12 Wochen nach Behandlungsende lag bei 35%. Beim MCS lag die Responderate zu Behandlungsende bei 42,9% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 60,9%.

Die Responderate der gepoolten Daten liegt zu beiden Zeitpunkten für PCS und MCS bei über 48%.

Therapienaive HCV-Genotyp-3-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Ein Ansprechen hinsichtlich der Subscores MCS und PCS des SF-36 (Anstieg des jeweiligen Scores um $\geq 2,5$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Studie M14-868 (SURVEYOR-II) erreichten 41,1% der Patienten nach Behandlungsende einen Anstieg im PCS von mindestens 2,5 Punkten. Die Responderate 12 Wochen nach Behandlungsende lag bei 46,7%. Beim MCS lag die Responderate zu Behandlungsende bei 48,2% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 36,7%.

Die Patienten der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) zeigten zu Behandlungsende im PCS eine Responderate von 33,3%. 12 Wochen nach Behandlungsende war die Responderate bei 75%. Beim MCS lag die Responderate zu Behandlungsende bei 66,7% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 75%.

Vorbehandelte HCV-Genotyp-3-Patienten

Ein Ansprechen hinsichtlich der Subscores MCS und PCS des SF-36 (Anstieg des jeweiligen Scores um $\geq 2,5$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Studie M14-868 (SURVEYOR-II) erreichten 44,9% der Patienten einen Anstieg von mindestens 2,5 Punkten zu Behandlungsende im PCS. Die Responderate 12 Wochen nach

Behandlungsende lag bei 50,7%. Beim MCS lag die Responserate zu Behandlungsende bei 30,4% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 43,8%.

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

Tabelle 4-168: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (PCS) (Veränderung des Wertes ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Baseline | | Veränderung bis EOT | | Veränderung bis 12 Wochen nach EOT | |
|--|----------|--------------|---------------------|------------|------------------------------------|------------|
| | N | MW (SD) | N | MW (SD) | N | MW (SD) |
| <i>Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1)</i> | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 28 | 47,8 (10,84) | 26 | 2,0 (7,05) | 25 | 1,3 (7,97) |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 156 | 47,7 (9,93) | 155 | 2,8 (7,70) | 150 | 3,3 (7,98) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 22 | 51,8 (7,87) | 21 | 2,9 (6,25) | 20 | 2,3 (5,73) |
| Gepoolt | 206 | 48,2 (9,84) | 202 | 2,7 (7,47) | 195 | 2,9 (7,76) |
| <i>Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2)</i> | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 64 | 42,3 (11,79) | 56 | 2,1 (7,36) | 60 | 2,4 (9,23) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 4 | 50,1 (8,06) | 3 | 2,7 (4,59) | 4 | 2,2 (8,20) |
| Gepoolt | 68 | 42,8 (11,62) | 59 | 2,1 (7,26) | 64 | 2,4 (9,18) |
| <i>Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3)</i> | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 73 | 45,8 (9,35) | 70 | 2,7 (8,13) | 73 | 3,1 (7,76) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung | | | | | | |

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

Tabelle 4-169: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (MCS) (Veränderung des Wertes ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Baseline | | Veränderung bis EOT | | Veränderung bis 12 Wochen nach EOT | |
|--|----------|--------------|---------------------|--------------|------------------------------------|--------------|
| | N | MW (SD) | N | MW (SD) | N | MW (SD) |
| <i>Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1)</i> | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 28 | 41,0 (15,16) | 26 | 3,3 (12,29) | 25 | 4,5 (11,15) |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 156 | 42,3 (12,29) | 155 | 2,9 (10,95) | 150 | 3,7 (11,07) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 22 | 42,9 (10,02) | 21 | 2,7 (9,15) | 20 | 4,5 (9,17) |
| Gepoolt | 206 | 42,2 (12,44) | 202 | 2,9 (10,94) | 195 | 3,9 (10,98) |
| <i>Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2)</i> | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 64 | 45,5 (12,24) | 56 | 1,7 (9,75) | 60 | -1,1 (10,26) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 4 | 37,7 (10,91) | 3 | 10,3 (7,79) | 4 | 1,8 (10,86) |
| Gepoolt | 68 | 45,0 (12,18) | 59 | 2,1 (9,68) | 64 | -0,9 (10,29) |
| <i>Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3)</i> | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 73 | 48,8 (10,94) | 70 | -0,7 (10,33) | 73 | 2,3 (9,15) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung | | | | | | |

Therapienaive HCV-Genotyp-3-Patienten ohne Zirrhose

Ein Anstieg des jeweiligen Score (PCS und MCS) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Studie M14-868 (SURVEYOR-II) veränderte sich der PCS zu Behandlungsende im Vergleich zu Baseline um im Mittel 2,0 Punkte. Die mittlere Veränderung 12 Wochen nach Behandlungsende lag bei 1,3 Punkten. Der MCS stieg bis zum Behandlungsende im Mittel um 3,3 Punkte und bis 12 Wochen nach Behandlungsende um 4,5 Punkte an.

In der Studie M13-594 (ENDURANCE-III) lag der PCS bei Behandlungsende um durchschnittlich 2,8 Punkte und bis 12 Wochen nach Behandlungsende um durchschnittlich 3,3 Punkte höher als zu Baseline. Der MCS nahm bis Behandlungsende im Mittel um 2,9 Punkte und bis 12 Wochen nach Behandlungsende um durchschnittlich 3,7 Punkte zu.

In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) veränderte sich der PCS im Vergleich zu Baseline zu Behandlungsende um im Mittel 2,9 Punkte. 12 Wochen nach Behandlungsende nahm der mittlere Wert um 3,3 Punkte zu. Der MCS stieg im Vergleich zu Baseline zu Behandlungsende um durchschnittlich 2,7 Punkte und 12 Wochen nach Behandlungsende um durchschnittlich 4,5 Punkte an.

In der Analyse der gepoolten Ergebnisse zeigt sich für den PCS des SF-36 ein Anstieg um durchschnittlich 2,9 bzw. 3,9 Punkte zu Behandlungsende bzw. 12 Wochen nach Behandlungsende. Auch der MCS stieg im Vergleich zu Baseline an, hier kam es zu einer mittleren Veränderung von 2,7 Punkten zu Behandlungsende und 2,9 Punkte 12 Wochen nach Behandlungsende.

Therapienaive HCV-Genotyp-3-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Ein Anstieg des jeweiligen Score (PCS und MCS) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Studie M14-868 (SURVEYOR-II) änderte sich der Score des PCS im Mittel zu Behandlungsende um 2,1 Punkte. Die mittlere Änderung 12 Wochen nach Behandlungsende lag bei durchschnittlich 2,4 Punkten. Der MCS stieg bis zum Behandlungsende im Mittel um 1,7 Punkte und bis 12 Wochen nach Behandlungsende änderte er sich um durchschnittlich - 1,1 Punkte.

In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) wurde nach Behandlungsende ein mittlerer Anstieg im Vergleich zu Baseline von 2,7 Punkten für den PCS gezeigt. 12 Wochen nach Behandlungsende nahm der mittlere Score des PCS um 2,2 Punkte zu. Der MCS des SF-36 stieg im Vergleich zu Baseline bis Behandlungsende um 10,3 Punkte und 12 Wochen nach Behandlungsende um 1,8 Punkte.

Bei den gepoolten Daten zeigt der PCS zu beiden Zeitpunkten im Mittel einen Anstieg um durchschnittlich 2,1 bzw. 2,4 Punkte. Beim MCS steigt der Score im Mittel bis

Behandlungsende um 2,1 Punkte an. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende ändert sich der Score im Mittel um -0,9 Punkte.

Vorbehandelte HCV-Genotyp-3-Patienten

Ein Anstieg des jeweiligen Score (PCS und MCS) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Studie M14-868 (SURVEYOR-II) änderte sich der PCS zu Behandlungsende im Mittel um 2,7 Punkte. Die mittlere Änderung 12 Wochen nach Behandlungsende war 3,1 Punkte. Der MCS änderte sich bis zum Behandlungsende im Mittel um -0,7 Punkte und bis 12 Wochen nach Behandlungsende um 2,3 Punkte.

HCV-Genotyp-4-Patienten

Tabelle 4-170: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (Zunahme des SF-36 PCS ab Baseline um $\geq 2,5$ Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | EOT | | 12 Wochen nach EOT | |
|---|-----|-----------|--------------------|-----------|
| | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1)</i> | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 40 | 15 (37,5) | 40 | 17 (42,5) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 16 | 3 (18,8) | 15 | 3 (20,0) |
| Gepoolt | 56 | 18 (32,1) | 55 | 20 (36,4) |
| <i>HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 4.2)</i> | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 16 | 6 (37,5) | 15 | 5 (33,3) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 1 | 0 | 1 | 0 |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 3 | 1 (33,3) | 4 | 2 (50,0) |
| Gepoolt | 20 | 7 (35,0) | 20 | 7 (35,0) |
| Response=Anstieg des Score um $\geq 2,5$ Punkte Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | |

Tabelle 4-171: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (Zunahme des SF-36 MCS ab Baseline um $\geq 2,5$ Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | EOT | | 12 Wochen nach EOT | |
|---|-----|-----------|--------------------|-----------|
| | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1)</i> | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 40 | 14 (35,0) | 40 | 18 (45,0) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 16 | 5 (31,3) | 15 | 6 (40,0) |
| Gepoolt | 56 | 19 (33,9) | 55 | 24 (43,6) |
| <i>HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 4.2)</i> | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 16 | 6 (37,5) | 15 | 5 (33,3) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 1 | 1 (100) | 1 | 1 (100) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 3 | 0 | 4 | 0 |
| Gepoolt | 20 | 7 (35,0) | 20 | 6 (30,0) |
| Response=Anstieg des Score um $\geq 2,5$ Punkte Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | |

HCV-Genotyp-4-Patienten ohne Zirrhose

Ein Ansprechen hinsichtlich der Subscores MCS und PCS des SF-36 (Anstieg des jeweiligen Scores um $\geq 2,5$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Studie M14-868 (SURVEYOR-II) zeigten zu Behandlungsende 15 (37,5%) von 40 Patienten eine Veränderung im PCS von mindestens 2,5 Punkten. Die Responderate 12 Wochen nach Behandlungsende lag bei 45,0%. Beim MCS lag die Responderate zu Behandlungsende bei 35% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 45%.

In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) zeigten zu Behandlungsende 3 (18,8%) von 16 Patienten eine Veränderung im PCS von mindestens 2,5 Punkten. Die Responderate 12 Wochen nach Behandlungsende lag bei 20%. Beim MCS lag die Responderate zu Behandlungsende bei 31,3% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 40%.

In der gepoolten Analyse des SF-36 lag die Responderate sowohl hinsichtlich des PCS als auch PCS zu beiden Zeitpunkten bei über 30%.

HCV-Genotyp-4-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Ein Ansprechen hinsichtlich der Subscores MCS und PCS des SF-36 (Anstieg des jeweiligen Scores um $\geq 2,5$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Studie M14-172 (EXPEDITION-I) lag die PCS Responserate zu Behandlungsende bei 37,5% und bei 33,3% 12 Wochen nach Behandlungsende. Beim MCS lag die Responserate zu Behandlungsende bei 37,5% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 33,3%.

In Studie M14-730 (EXPEDITION-II) erreichte der Patient nicht das PCS Responsekriterium, allerdings sprach er hinsichtlich des Responsekriteriums des MCS sowohl zu Behandlungsende als auch 12 Wochen nach Behandlungsende an.-

Die Patienten der Studie M15-462 (EXPEDITION-IV) wiesen hinsichtlich des PCS zu Behandlungsende eine Responserate von 33,3% auf. Die Responserate 12 Wochen nach Behandlungsende lag bei 50%. Keiner der Patienten erreichte die MCS Responsekriterien.

In der gepoolten Analyse des SF-36 lag die Responserate sowohl hinsichtlich des PCS als auch PCS zu beiden Zeitpunkten bei über 30%.

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

Tabelle 4-172: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (PCS) (Veränderung des Wertes ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Baseline | | Veränderung bis EOT | | Veränderung bis 12 Wochen nach EOT | |
|--|----------|--------------|---------------------|-------------|------------------------------------|-------------|
| | N | MW (SD) | N | MW (SD) | N | MW (SD) |
| <i>HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1)</i> | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 45 | 48,7 (10,16) | 40 | 1,5 (8,23) | 40 | 2,0 (9,82) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 16 | 53,3 (7,31) | 16 | -0,2 (4,22) | 15 | -1,0 (7,63) |
| Gepoolt | 61 | 49,9 (9,44) | 56 | 1,0 (7,12) | 55 | 1,2 (9,24) |
| <i>HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 4.2)</i> | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 16 | 47,7 (8,80) | 16 | 3,7 (7,69) | 15 | 3,8 (10,06) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 1 | 64,1 (-) | 1 | -5,6 (-) | 1 | -10,2 (-) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 4 | 40,0 (10,44) | 4 | -1,6 (8,37) | 4 | 4,0 (12,33) |
| Gepoolt | 21 | 47,0 (7,41) | 21 | 2,2 (7,80) | 20 | 3,1 (10,46) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung | | | | | | |

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

Tabelle 4-173: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (MCS) (Veränderung des Wertes ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Baseline | | Veränderung bis EOT | | Veränderung bis 12 Wochen nach EOT | |
|--|----------|-------------|---------------------|-------------|------------------------------------|--------------|
| | N | MW (SD) | N | MW (SD) | N | MW (SD) |
| <i>HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1)</i> | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 45 | 51,5 (8,82) | 40 | -1,6 (9,91) | 40 | -0,8 (10,08) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 16 | 45,1 (7,11) | 16 | -0,6 (7,81) | 15 | 0,3 (8,07) |
| Gepoolt | 61 | 49,8 (8,39) | 56 | -1,3 (9,33) | 55 | -0,5 (9,55) |
| <i>HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 4.2)</i> | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 16 | 47,6 (9,75) | 16 | 0,4 (6,53) | 15 | 0,5 (8,08) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 1 | 36,3 (-) | 1 | 10,0 (-) | 1 | 25,6 (-) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 4 | 46,1 (6,77) | 4 | -2,2 (5,06) | 4 | -4,6 (2,98) |
| Gepoolt | 21 | 46,8 (9,25) | 21 | 0,4 (6,29) | 20 | 0,7 (7,18) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung | | | | | | |

HCV-Genotyp-4-Patienten ohne Zirrhose

Ein Anstieg des jeweiligen Score (PCS und MCS) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Studie M14-868 (SURVEYOR-II) zeigte sich zu Behandlungsende eine mittlere Veränderung des PCS um 1,5 Punkte. Die Veränderung 12 Wochen nach Behandlungsende war im Mittel 2,0 Punkte. Beim MCS kam es im Vergleich zu Baseline zu einer Abnahme um durchschnittlich -1,6 Punkte zu Behandlungsende und -0,8 Punkte 12 Wochen nach Behandlungsende.

In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) zeigte sich zu Behandlungsende im Vergleich zu Baseline eine mittlere Veränderung im PCS von -0,2 Punkte. 12 Wochen nach Behandlungsende veränderte sich der PCS im Mittel um -1,0. Für den MCS zeigte sich nach Behandlungsende eine mittlere Veränderung von -0,6 Punkten und 12 Wochen nach Behandlungsende von 0,3 Punkten.

Die Analyse der gepoolten Daten zeigen für den PCS eine mittlere Veränderung von 1,0 Punkten und 12 Wochen nach Behandlungsende von 1,2 Punkten. Beim MCS veränderte sich der Score zu Behandlungsende im Mittel um -1,3 Punkte und 12 Wochen nach Behandlungsende um -0,5 Punkte.

HCV-Genotyp-4-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Ein Anstieg des jeweiligen Score (PCS und MCS) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Studie M14-172 (EXPEDITION-I) wurde nach Behandlungsende ein mittlerer Anstieg von 3,7 Punkten im PCS Score festgestellt. Bei den Erhebungen 12 Wochen nach Behandlungsende war der Anstieg des Scores im Mittel bei 3,8 Punkten. Beim MCS lag der Score nach Behandlungsende im Mittel um 0,4 Punkte höher als zu Baseline. 12 Wochen nach Behandlungsende war der Score im Mittel um 0,5 Punkte gestiegen.

Der PCS basiert in Studie M14-730 (EXPEDITION-II) auf nur einem Patienten. Der Score dieses Patienten veränderte sich zu Behandlungsende um -5,6 Punkte. 12 Wochen nach Behandlungsende zeigte sich eine Veränderung um -10,2 Punkte. Der MCS veränderte sich zu Behandlungsende um 10 und 12 Wochen nach Behandlungsende um 25,6 Punkte.

In der Studie M15-462 (EXPEDITION-IV) zeigte sich zu Behandlungsende eine mittlere Veränderung des PCS um -1,6 Punkte. Die Veränderung 12 Wochen nach Behandlungsende war im Mittel 4,0 Punkte. Im Mittel änderte sich der MCS zu Behandlungsende um -2,2 Punkte und 12 Wochen nach Behandlungsende um -4,6 Punkte.

Die gepoolten Ergebnisse zeigen für PCS und MCS zu allen Zeitpunkten einen mittleren Anstieg der Scores.

HCV-Genotyp-5/6-Patienten

Tabelle 4-174: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (Zunahme des SF-36 PCS ab Baseline um $\geq 2,5$ Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | EOT | | 12 Wochen nach EOT | |
|---|-----|----------|--------------------|----------|
| | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT5/6-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 5.1)</i> | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 11 | 7 (63,6) | 11 | 5 (45,5) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 3 | 1 (33,3) | 3 | 0 |
| Gepoolt | 14 | 8 (57,1) | 14 | 5 (35,7) |
| <i>HCV-GT5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 5.2)</i> | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 5 | 2 (40,0) | 7 | 1 (14,3) |
| Response=Anstieg des Score um $\geq 2,5$ Punkte Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | |

Tabelle 4-175: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (Zunahme des SF-36 MCS ab Baseline um $\geq 2,5$ Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | EOT | | 12 Wochen nach EOT | |
|---|-----|----------|--------------------|----------|
| | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT5/6-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 5.1)</i> | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 11 | 6 (54,5) | 11 | 5 (45,5) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 3 | 1 (33,3) | 3 | 2 (66,7) |
| Gepoolt | 14 | 7 (50,0) | 14 | 7 (50,0) |
| <i>HCV-GT5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 5.2)</i> | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 5 | 2 (40,0) | 7 | 3 (42,9) |
| Response=Anstieg des Score um $\geq 2,5$ Punkte Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | |

HCV-Genotyp-5/6-Patienten ohne Zirrhose

Ein Ansprechen hinsichtlich der Subscores MCS und PCS des SF-36 (Anstieg des jeweiligen Scores um $\geq 2,5$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Studie M14-868 (SURVEYOR-II) erreichten 63,6% der Patienten das PCS Responsekriterium. Die Responserate 12 Wochen nach Behandlungsende lag bei 45,5%. Beim MCS war die Responserate zu Behandlungsende 54,5% und 12 Wochen nach Behandlungsende 45,5%

In der Studie M17-730 (EXPEDITION-II) zeigten zu Behandlungsende 33,3% der Patienten eine Veränderung im PCS von mindestens 2,5 Punkten. Keiner der Patienten erreichte 12 Wochen nach Behandlungsende das Responsekriterium. Beim MCS lag die Responderate zu Behandlungsende bei 33,3% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 66,7%.

Bei der Analyse der gepoolten Ergebnisse lag die Responderate sowohl beim PCS als auch beim MCS des SF-36 zu allen Zeitpunkten bei über 30%.

HCV-Genotyp-5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Ein Ansprechen hinsichtlich der Subscores MCS und PCS des SF-36 (Anstieg des jeweiligen Scores um $\geq 2,5$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Die Responderate in der Studie M14-172 (EXPEDITION-I) lag beim PCS bei 40%. Die Responderate 12 Wochen nach Behandlungsende lag bei 14,3%. Beim MCS lag die Responderate zu Behandlungsende bei 40% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 42,9%.

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

Tabelle 4-176: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (PCS) (Veränderung des Wertes ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Baseline | | Veränderung bis EOT | | Veränderung bis 12 Wochen nach EOT | |
|--|----------|-------------|---------------------|-------------|------------------------------------|-------------|
| | N | MW (SD) | N | MW (SD) | N | MW (SD) |
| <i>HCV-GT5/6-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 5.1)</i> | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 12 | 46,8 (9,91) | 12 | 4,8 (10,14) | 11 | 3,2 (6,76) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 3 | 54,1 (8,39) | 3 | -2,8 (7,00) | 3 | -0,9 (2,61) |
| Gepoolt | 15 | 48,3 (9,68) | 15 | 3,3 (9,66) | 14 | 2,3 (6,07) |
| <i>HCV-GT5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 5.2)</i> | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 7 | 51,1 (4,35) | 7 | -1,7 (9,02) | 7 | -2,9 (5,34) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung | | | | | | |

Tabelle 4-177: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (MCS) (Veränderung des Wertes ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Baseline | | Veränderung bis EOT | | Veränderung bis 12 Wochen nach EOT | |
|--|----------|--------------|---------------------|-------------|------------------------------------|--------------|
| | N | MW (SD) | N | MW (SD) | N | MW (SD) |
| <i>HCV-GT5/6-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 5.1)</i> | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 12 | 53,4 (9,60) | 12 | 1,3 (9,95) | 11 | -0,3 (15,03) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 3 | 39,6 (14,25) | 3 | -4,5 (8,36) | 3 | 7,4 (9,45) |
| Gepoolt | 15 | 50,6 (10,32) | 15 | 0,1 (9,71) | 14 | 1,4 (14,1) |
| <i>HCV-GT5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 5.2)</i> | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 7 | 53,4 (6,69) | 7 | -1,4 (6,44) | 7 | 0,1 (8,27) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung | | | | | | |

HCV-Genotyp-5/6-Patienten ohne Zirrhose

Ein Anstieg des jeweiligen Score (PCS und MCS) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Studie M14-868 (SURVEYOR-II) lag der Score des PCS zu Behandlungsende im Vergleich zu Baseline im Mittel um 4,8 Punkte höher. 12 Wochen nach Behandlungsende war der Wert im Mittel 3,2 Punkte höher als zu Baseline. Beim MCS lag die mittlere Veränderung zu Behandlungsende bei 1,3 Punkten und 12 Wochen nach Behandlungsende bei -0,3 Punkten.

In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) zeigte sich zu Behandlungsende eine mittlere Veränderung im PCS von -2,8 Punkten. 12 Wochen nach Behandlungsende lag die Veränderung des PCS im Mittel bei -0,9. Beim MCS war zu Behandlungsende eine mittlere Veränderung von -4,5 Punkten dokumentiert. 12 Wochen nach Behandlungsende zeigte sich eine mittlere Veränderung von 7,4 Punkten.

In der Analyse der gepoolten Daten des SF-36 zeigt sich, dass es im Mittel zu einem Anstieg des PCS und MCS zu allen Zeitpunkten kommt.

HCV-Genotyp-5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Ein Anstieg des jeweiligen Score (PCS und MCS) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Der mittlere Score des PCS war in der Studie M14-172 (EXPEDITION-I) zu Behandlungsende um 1,7 Punkte geringer als zu Baseline. 12 Wochen nach Behandlungsende lag die mittlere Veränderung des PCS bei -2,9 Punkten. Für den MCS lag die mittlere Veränderung zu Behandlungsende bei -1,4 Punkten. 12 Wochen nach Behandlungsende war der Score im Vergleich zur Baseline um 0,1 Punkte gestiegen.

Lebertransplantationspatienten

Tabelle 4-178: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (Zunahme des SF-36 PCS oder MCS ab Baseline um $\geq 2,5$ Punkte) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation | EOT | | 12 Wochen nach EOT | |
|---|-----|-----------|--------------------|-----------|
| | N | n (%) | N | n (%) |
| Studie | | | | |
| <i>Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6)</i> | | | | |
| PCS | 70 | 26 (37,1) | 68 | 25 (36,8) |
| MCS | 70 | 29 (41,4) | 68 | 25 (36,8) |
| Response=Anstieg des Score um $\geq 2,5$ Punkte | | | | |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; MCS: Mental Component Summary; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PCS: Physical Component Summary | | | | |

Ein Ansprechen hinsichtlich der Subscores MCS und PCS des SF-36 (Anstieg des jeweiligen Scores um $\geq 2,5$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In Studie M13-596 (MAGELLAN-II) zeigten sich bei Lebertransplantationspatienten PCS-Responseraten von etwa 37% zu beiden Zeitpunkten. Die MCS-Responseraten lagen bei 41,4% zu Behandlungsende und 36,8% 12 Wochen nach Behandlungsende.

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

Tabelle 4-179: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 (Veränderung des Wertes ab Baseline) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (ITT-Population)

| Patientenpopulation Studie | Baseline | | Veränderung bis EOT | | Veränderung bis 12 Wochen nach EOT | |
|---|----------|--------------|---------------------|-------------|------------------------------------|------------|
| | N | MW (SD) | N | MW (SD) | N | MW (SD) |
| <i>Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6)</i> | | | | | | |
| PCS | 72 | 45,2 (11,29) | 70 | -1,0 (8,18) | 68 | 0,1 (7,30) |
| MCS | 72 | 48,9 (9,74) | 70 | 1,0 (8,24) | 68 | 0,1 (9,42) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; MCS: Mental Component Summary; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; PCS: Physical Component Summary; SD: Standardabweichung | | | | | | |

Ein Anstieg des jeweiligen Score (PCS und MCS) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Studie M13-596 (MAGELLAN-II) zeigte sich bei Lebertransplantationspatienten zu Behandlungsende eine negative mittlere Veränderung hinsichtlich PCS (-1,0 Punkte), die nach 12 Wochen nach Behandlungsende nicht mehr besteht (0,1 Punkte). Hinsichtlich der MCS veränderte sich der mittlere Score bis Behandlungsende um 1 Punkt und 12 Wochen nach Behandlungsende um 0,1 Punkt, was einer Verbesserung des Gesundheitszustands entspricht.

4.3.2.3.3.1.6 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-180: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|--------------------------|---|
| M14-867 (SURVEYOR-I) | <p>Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem unerwünschtem Ereignis während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung. Folgende Ereignisse sind von Interesse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate unerwünschter Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥ 3 • Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hautausschlag ○ Pruritus ○ Anämien ○ Schlaflosigkeit ○ Müdigkeit (Fatigue) ○ Übelkeit ○ Asthenie ○ Kopfschmerzen ○ Reizbarkeit |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | <p>Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem unerwünschtem Ereignis während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung. Folgende Ereignisse sind von Interesse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate unerwünschter Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥ 3 • Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hautausschlag ○ Pruritus ○ Anämien ○ Schlaflosigkeit ○ Müdigkeit (Fatigue) ○ Übelkeit ○ Asthenie ○ Kopfschmerzen ○ Reizbarkeit |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | <p>Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem unerwünschtem Ereignis während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung. Folgende Ereignisse sind von Interesse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate unerwünschter Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥ 3 • Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hautausschlag |

| Studie | Operationalisierung |
|----------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ○ Pruritus ○ Anämien ○ Schlaflosigkeit ○ Müdigkeit (Fatigue) ○ Übelkeit ○ Asthenie ○ Kopfschmerzen ○ Reizbarkeit |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | <p>Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem unerwünschtem Ereignis während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung. Folgende Ereignisse sind von Interesse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate unerwünschter Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥ 3 • Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hautausschlag ○ Pruritus ○ Anämien ○ Schlaflosigkeit ○ Müdigkeit (Fatigue) ○ Übelkeit ○ Asthenie ○ Kopfschmerzen ○ Reizbarkeit |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | <p>Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem unerwünschtem Ereignis während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung. Folgende Ereignisse sind von Interesse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate unerwünschter Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥ 3 • Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hautausschlag ○ Pruritus ○ Anämien ○ Schlaflosigkeit ○ Müdigkeit (Fatigue) ○ Übelkeit ○ Asthenie ○ Kopfschmerzen ○ Reizbarkeit |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | <p>Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem unerwünschtem Ereignis während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung. Folgende Ereignisse sind von Interesse:</p> |

| Studie | Operationalisierung |
|----------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate unerwünschter Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥ 3 • Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hautausschlag ○ Pruritus ○ Anämien ○ Schlaflosigkeit ○ Müdigkeit (Fatigue) ○ Übelkeit ○ Asthenie ○ Kopfschmerzen ○ Reizbarkeit |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | <p>Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem unerwünschtem Ereignis während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung. Folgende Ereignisse sind von Interesse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate unerwünschter Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥ 3 • Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hautausschlag ○ Pruritus ○ Anämien ○ Schlaflosigkeit ○ Müdigkeit (Fatigue) ○ Übelkeit ○ Asthenie ○ Kopfschmerzen ○ Reizbarkeit |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | <p>Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem unerwünschtem Ereignis während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung. Folgende Ereignisse sind von Interesse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate unerwünschter Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥ 3 • Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hautausschlag ○ Pruritus ○ Anämien ○ Schlaflosigkeit ○ Müdigkeit (Fatigue) |

| Studie | Operationalisierung |
|-------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ○ Übelkeit ○ Asthenie ○ Kopfschmerzen ○ Reizbarkeit |
| M15-828 (CERTAIN-II) | <p>Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens einem unerwünschtem Ereignis während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung. Folgende Ereignisse sind von Interesse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate unerwünschter Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥ 3 • Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hautausschlag ○ Pruritus ○ Anämien ○ Schlaflosigkeit ○ Müdigkeit (Fatigue) ○ Übelkeit ○ Asthenie ○ Kopfschmerzen ○ Reizbarkeit |

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.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In allen Studien wurde die Anzahl bzw. der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung betrachtet. Folgende Ereignisse sind hier von Interesse:

- Gesamtrate UE
- SUE
- UE vom Grad ≥ 3
- Therapieabbrüche aufgrund UE
- UE von speziellem Interesse:
 - Hautausschlag
 - Pruritus

- Anämien
- Schlaflosigkeit
- Müdigkeit (Fatigue)
- Übelkeit
- Asthenie
- Kopfschmerzen
- Reizbarkeit

Es werden lediglich Ergebnisse für Patienten, die mit G/P behandelt wurden, dargestellt, da in den vergleichenden Studien (ENDURANCE-III und CERTAIN-I) die Referenzbehandlung nicht der zVT entspricht oder als Mono- anstatt als Kombinationstherapie verabreicht wurde. Somit sind die Ergebnisse generell als hoch verzerrt einzustufen.

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.

HCV-Genotyp-1-Patienten

Tabelle 4-181: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Patientenpopulation Studie | N | Gesamtrate UE n (%) | SUE n (%) | UE vom Grad ≥ 3 n (%) | Therapieabbrüche aufgrund UE n (%) |
|---|----------|--------------------------------------|----------------------------|--|---|
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 34 | 23 (67,6) | 1 (2,9) | 1 (2,9) | 1 (2,9) |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 351 | 215 (61,3) | 5 (1,4) | 9 (2,6) | 0 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 87 | 52 (59,8) | 3 (3,4) | 3 (3,4) | 0 |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 132 | 77 (58,3) | 1 (0,8) | 4 (3,0) | 0 |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörungen) | 3 | 3 (100) | 1 (33,3) | 1 (33,3) | 0 |
| Gepoolt | 607 | 370 (61,0) | 11 (1,8) | 18 (3,0) | 1 (0,2) |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 90 | 64 (71,1) | 8 (8,9) | 7 (7,8) | 0 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 10 | 4 (40,0) | 0 | 0 | 0 |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 11 | 11 (100) | 7 (63,6) | 6 (54,5) | 1 (9,1) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 42 | 26 (61,9) | 0 | 1 (2,4) | 1 (2,4) |
| Gepoolt | 153 | 105 (68,6) | 15 (9,8) | 14 (9,2) | 2 (1,3) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis | | | | | |

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

Tabelle 4-182: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Teil 1) (Safety-Population)

| Patientenpopulation | N | Hautausschlag n (%) | Pruritus n (%) | Anämien n (%) | Schlaflosigkeit n (%) | Müdigkeit (Fatigue) n (%) |
|--|----------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 34 | 0 | 1 (2,9) | 0 | 2 (5,9) | 6 (17,6) |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 351 | 6 (1,7) | 20 (5,7) | 0 | 21 (6,0) | 31 (8,8) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 87 | 4 (4,6) | 1 (1,1) | 1 (1,1) | 2 (2,3) | 11 (12,6) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 132 | 3 (2,3) | 8 (6,1) | 1 (0,8) | 2 (1,5) | 0 |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörungen) | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 (33,3) | 0 |
| Gepoolt | 607 | 13 (2,1) | 30 (4,9) | 2 (0,3) | 28 (4,6) | 48 (7,9) |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 90 | 3 (3,3) | 10 (11,1) | 2 (2,2) | 2 (2,2) | 17 (18,9) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 10 | 1 (10,0) | 1 (10,0) | 0 | 0 | 0 |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 11 | 0 | 2 (18,2) | 1 (9,1) | 1 (9,1) | 1 (9,1) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 42 | 2 (4,8) | 2 (4,8) | 0 | 0 | 1 (2,4) |
| Gepoolt | 153 | 6 (3,9) | 15 (9,8) | 3 (2,0) | 3 (2,0) | 19 (12,4) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | |

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

Tabelle 4-183: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Teil 2) (Safety-Population)

| Patientenpopulation | N | Übelkeit n (%) | Asthenie n (%) | Kopfschmerzen n (%) | Reizbarkeit n (%) |
|--|----------|---------------------------|---------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 34 | 3 (8,8) | 0 | 1 (2,9) | 1 (2,9) |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 351 | 19 (5,4) | 13 (3,7) | 68 (19,4) | 1 (0,3) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 87 | 7 (8,0) | 3 (3,4) | 8 (9,2) | 0 |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 132 | 4 (3,0) | 0 | 6 (4,5) | 0 |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörungen) | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gepoolt | 607 | 33 (5,4) | 16 (2,6) | 83 (13,7) | 2 (0,3) |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 90 | 9 (10,0) | 0 | 13 (14,4) | 2 (2,2) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 10 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 11 | 3 (27,3) | 3 (27,3) | 0 | 0 |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 42 | 0 | 0 | 1 (2,4) | 0 |
| Gepoolt | 153 | 12 (7,8) | 3 (2,0) | 14 (9,2) | 2 (1,3) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | |

HCV-Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose

Die Gesamtrate UE lag in allen Studien mit HCV-Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose zwischen 58% und 68%, in Patienten mit Nierenfunktionsstörungen lag die Rate bei 100%. SUE und UE vom Grad ≥ 3 traten insgesamt bei nur wenigen Patienten auf. Nur in der Studie M14-867 (SURVEYOR-I) brach ein Patient aufgrund eines UE die Therapie vorzeitig ab. In den meisten Studien waren Müdigkeit (Fatigue), Übelkeit und Kopfschmerzen die häufigsten UE von speziellem Interesse.

In der gepoolten Analyse der Ergebnisse zu UE in HCV-Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose lag die Gesamtrate der UE bei 61%. In 1,8% der Patienten wurde mindestens ein SUE, in 3,0% der Patienten mindestens ein UE vom Grad ≥ 3 dokumentiert. Nur ein Patient brach die Therapie aufgrund von UE ab. UE von speziellem Interesse kamen mit Ausnahme von Kopfschmerzen, welche bei insgesamt 13,7% der Patienten beobachtet wurden, bei weniger als 10% der Patienten vor.

HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose

In allen Studien zu HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Gesamtrate UE bei über 40%. In den meisten Studien war die Rate an SUE und UE vom Grad ≥ 3 sehr niedrig. In Studie M15-462 (EXPEDITION IV) wurde in 63,6% der Patienten mindestens ein SUE und in 54,5% der Patienten mindestens ein UE vom Grad ≥ 3 dokumentiert. Nur in der Studie M15-462 (EXPEDITION IV) und der Studie M15-594 (CERTAIN-I) brach jeweils ein Patient aufgrund eines UE die Therapie ab. Müdigkeit (Fatigue), Übelkeit und Kopfschmerzen waren die häufigsten UE von speziellem Interesse in den meisten Studien.

In der gepoolten Analyse der Ergebnisse zu UE in HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Gesamtrate der UE bei 68,6%. In 9,8% der Patienten wurde mindestens ein SUE, in 9,2% der Patienten mindestens ein UE vom Grad ≥ 3 dokumentiert. Nur zwei Patienten (1,3%) brachen die Therapie aufgrund von UE vorzeitig ab. Müdigkeit (Fatigue) wurde bei insgesamt 12,4% der Patienten beobachtet. Für alle anderen UE von speziellem Interesse lag die Rate bei unter 10%.

HCV-Genotyp-2-Patienten

Tabelle 4-184: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population)

| Patientenpopulation Studie | N | Gesamtrate UE n (%) | SUE n (%) | UE vom Grad ≥ 3 n (%) | Therapieabbrüche aufgrund UE n (%) |
|---|----------|--------------------------------------|----------------------------|--|---|
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 197 | 123 (62,4) | 3 (1,5) | 4 (2,0) | 0 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 9 | 7 (77,8) | 0 | 0 | 0 |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörungen) | 7 | 5 (71,4) | 0 | 2 (28,6) | 0 |
| Gepoolt | 213 | 135 (63,4) | 3 (1,4) | 6 (2,8) | 0 |
| <i>HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2)</i> | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 31 | 20 (64,5) | 1 (3,2) | 2 (6,5) | 0 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 1 | 1 (100) | 1 (100) | 1 (100) | 1 (100) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 4 | 4 (100) | 2 (50,0) | 2 (50,0) | 0 |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 20 | 14 (70,0) | 0 | 0 | 1 (5,0) |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörungen) | 2 | 2 (100) | 0 | 0 | 0 |
| Gepoolt | 58 | 46 (79,3) | 4 (6,9) | 5 (8,6) | 2 (3,4) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis | | | | | |

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

Tabelle 4-185: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Teil 1) (Safety-Population)

| Patientenpopulation | N | Hautausschlag n (%) | Pruritus n (%) | Anämien n (%) | Schlaflosigkeit n (%) | Müdigkeit (Fatigue) n (%) |
|--|----------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--|--|
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 197 | 0 | 4 (2,0) | 0 | 4 (2,0) | 31 (15,7) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 9 | 0 | 0 | 0 | 1 (11,1) | 1 (11,1) |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörungen) | 7 | 1 (14,3) | 0 | 0 | 0 | 1 (14,3) |
| Gepoolt | 213 | 1 (0,5) | 4 (1,9) | 0 | 5 (2,3) | 33 (15,5) |
| <i>HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2)</i> | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 31 | 0 | 1 (3,2) | 0 | 1 (3,2) | 5 (16,1) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 4 | 0 | 2 (50,0) | 0 | 0 | 0 |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 20 | 1 (5,0) | 6 (30,0) | 1 (5,0) | 0 | 1 (5,0) |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörungen) | 2 | 0 | 2 (100) | 0 | 0 | 0 |
| Gepoolt | 58 | 1 (1,7) | 11 (19,0) | 1 (1,7) | 1 (1,7) | 6 (10,3) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | |

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

Tabelle 4-186: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Teil 2) (Safety-Population)

| Patientenpopulation | N | Übelkeit n (%) | Asthenie n (%) | Kopfschmerzen n (%) | Reizbarkeit n (%) |
|--|----------|---------------------------|---------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 197 | 23 (11,7) | 0 | 22 (11,2) | 4 (2,0) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 9 | 1 (11,1) | 0 | 0 | 0 |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörungen) | 7 | 1 (14,3) | 0 | 1 (14,3) | 0 |
| Gepoolt | 213 | 25 (11,7) | 0 | 23 (10,8) | 4 (1,9) |
| <i>HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2)</i> | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 31 | 2 (6,5) | 1 (3,2) | 4 (12,9) | 1 (3,2) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörungen) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gepoolt | 58 | 2 (3,4) | 1 (1,7) | 4 (6,9) | 1 (1,7) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | |

HCV-Genotyp-2-Patienten ohne Zirrhose

Die Gesamtrate UE lag in allen Studien mit HCV-Genotyp 2-Patienten ohne Zirrhose zwischen 62% und 78%. Nur in Studie M14-868 (SURVEYOR-II) wurde bei drei Patienten (1,5%) ein SUE dokumentiert. UE vom Grad ≥ 3 traten in 28,6% der Patienten mit Nierenfunktionsstörungen in Studie M15-594 (CERTAIN-I) und in 2,0% der Patienten in der Studie M14-868 (SURVEYOR-II) auf. Keiner der Patienten in der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) hatte eine UE vom Grad ≥ 3 . In keiner der Studien brach ein Patient die Therapie aufgrund von UE ab. In der Studie M14-868 (SURVEYOR-II) waren Müdigkeit (Fatigue), Übelkeit und Kopfschmerzen die häufigsten UE von speziellem Interesse. In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) wurden nur Schlaflosigkeit, Müdigkeit (Fatigue) und Übelkeit bei jeweils einem Patienten dokumentiert, weitere UE von speziellem Interesse kamen nicht vor. Hautausschlag, Müdigkeit (Fatigue), Übelkeit und Kopfschmerzen wurde bei jeweils einem Patienten mit Nierenfunktionsstörungen in der Studie M15-594 (CERTAIN-I) beobachtet.

In der gepoolten Analyse der Ergebnisse zu UE in HCV-Genotyp-2-Patienten ohne Zirrhose lag die Gesamtrate der UE bei 63,4%. In 1,4% der Patienten wurde mindestens ein SUE, in 2,8% der Patienten mindestens ein UE vom Grad ≥ 3 dokumentiert. Kein Patient brach die Therapie aufgrund von UE ab. Müdigkeit (Fatigue) wurde in 15,5% der Patienten, Übelkeit in 11,7% der Patienten und Kopfschmerzen in 10,8% der Patienten dokumentiert. Für alle weiteren UE von speziellem Interesse lag die Rate unter 5%.

HCV-Genotyp-2-Patienten mit kompensierter Zirrhose

In allen Studien zu HCV-Genotyp 2-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Gesamtrate UE über 64%. Nur wenige Patienten in jeder Studie hatte ein SUE oder ein UE vom Grad ≥ 3 . Nur in der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) und der Studie M15-594 (CERTAIN-I) brach jeweils ein Patient aufgrund eines UE die Therapie ab. In der Studie M14-172 (EXPEDITION-I) waren Müdigkeit (Fatigue) und Kopfschmerzen die häufigsten UE von speziellem Interesse. In der Studie M15-462 (EXPEDITION-IV) war Pruritus das einzige UE von speziellem Interesse, welches in 2 Patienten (50%) beobachtet wurde. Neben Pruritus wurde in der Studie M15-594 (CERTAIN-I) in jeweils einem Patienten Hautausschlag, Anämie und Müdigkeit (Fatigue) dokumentiert. Zwei Patienten mit Nierenfunktionsstörung der Studie M15-594 (CERTAIN-I) wiesen Pruritus auf. Bei dem Patienten in Studie M14-730 (EXPEDITION-II) wurde kein UE von speziellem Interesse dokumentiert.

In der gepoolten Analyse der Ergebnisse zu UE HCV-Genotyp-2-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Gesamtrate der UE bei 79,3%. In 6,9% der Patienten wurde mindestens ein SUE, in 8,6% der Patienten mindestens ein UE vom Grad ≥ 3 dokumentiert. Nur zwei Patienten (3,4%) brachen die Therapie aufgrund von UE ab. Pruritus wurde in 19,0% der Patienten und Müdigkeit (Fatigue) in 10,3% der Patienten dokumentiert. Für alle anderen UE von speziellem Interesse lag die Rate bei unter 10%.

HCV-Genotyp-3-Patienten

Tabelle 4-187: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Patientenpopulation | N | Gesamtrate UE n (%) | SUE n (%) | UE vom Grad ≥ 3 n (%) | Therapieabbrüche aufgrund UE n (%) |
|---|----------|--------------------------------------|----------------------------|--|---|
| <i>Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1)</i> | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 29 | 26 (89,7) | 0 | 0 | 0 |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 157 | 100 (63,7) | 3 (1,9) | 3 (1,9) | 0 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 22 | 12 (54,5) | 0 | 0 | 0 |
| Gepoolt | 208 | 138 (66,3) | 3 (1,4) | 3 (1,4) | 0 |
| <i>Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2)</i> | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 64 | 54 (84,4) | 2 (3,1) | 4 (6,3) | 0 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 4 | 3 (75,0) | 0 | 0 | 0 |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 1 | 1 (100) | 0 | 0 | 0 |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gepoolt | 71 | 58 (81,7) | 2 (2,8) | 4 (5,6) | 0 |
| <i>Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3)</i> | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 73 | 54 (74,0) | 5 (6,8) | 8 (11,0) | 0 |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis | | | | | |

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

Tabelle 4-188: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Teil 1) (Safety-Population)

| Patientenpopulation | N | Hautausschlag n (%) | Pruritus n (%) | Anämien n (%) | Schlaflosigkeit n (%) | Müdigkeit (Fatigue) n (%) |
|--|----------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--|--|
| <i>Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1)</i> | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 29 | 0 | 1 (3,4) | 0 | 3 (10,3) | 6 (20,7) |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 157 | 1 (0,6) | 4 (2,5) | 1 (0,6) | 0 | 20 (12,7) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 22 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (13,6) |
| Gepoolt | 208 | 1 (0,5) | 5 (2,4) | 1 (0,5) | 3 (1,4) | 29 (13,9) |
| <i>Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2)</i> | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 64 | 3 (4,7) | 2 (3,1) | 0 | 1 (1,6) | 7 (10,9) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 1 | 0 | 1 (100) | 0 | 0 | 0 |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gepoolt | 71 | 3 (4,2) | 3 (4,2) | 0 | 1 (1,4) | 7 (9,9) |
| <i>Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3)</i> | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 73 | 1 (1,4) | 1 (1,4) | 1 (1,4) | 3 (4,1) | 21 (28,8) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | |

Tabelle 4-189: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Teil 2) (Safety-Population)

| Patientenpopulation | N | Übelkeit n (%) | Asthenie n (%) | Kopfschmerzen n (%) | Reizbarkeit n (%) |
|--|----------|---------------------------|---------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 29 | 3 (10,3) | 0 | 6 (20,7) | 0 |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 157 | 19 (12,1) | 3 (1,9) | 31 (19,7) | 2 (1,3) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 22 | 2 (9,1) | 1 (4,5) | 3 (13,6) | 0 |
| Gepoolt | 208 | 23 (11,1) | 4 (1,9) | 40 (19,2) | 2 (1,0) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 64 | 6 (9,4) | 1 (1,6) | 13 (20,3) | 1 (1,6) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 4 | 1 (25,0) | 0 | 0 | 0 |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 1 | 0 | 1 (100) | 0 | 0 |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gepoolt | 71 | 7 (9,9) | 2 (2,8) | 13 (18,3) | 1 (1,4) |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 73 | 8 (11,0) | 0 | 12 (16,4) | 2 (2,7) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | |

Therapienaive HCV-Genotyp-3-Patienten ohne Zirrhose

Die Gesamtrate UE lag in allen Studien mit therapienaiven HCV-Genotyp 3-Patienten ohne Zirrhose zwischen 54% und 90%. Nur in Studie M13-594 (ENDURANCE-III) wurde jeweils nur in einem Patienten ein SUE oder ein UE vom Grad ≥ 3 dokumentiert. In keiner der Studien brach ein Patient die Therapie aufgrund von UE ab. Müdigkeit (Fatigue), Übelkeit und Kopfschmerzen waren in allen Studien die häufigsten UE von speziellem Interesse. In keiner Studie lag die Rate an UE von speziellem Interesse bei über 21%.

In der gepoolten Analyse der Ergebnisse zu UE in therapienaiven HCV-Genotyp-3-Patienten ohne Zirrhose lag die Gesamtrate der UE bei 66,3%. In jeweils 1,4% der Patienten wurde mindestens ein SUE oder mindestens ein UE vom Grad ≥ 3 dokumentiert. Kein Patient brach die Therapie aufgrund von UE ab. Die Rate an Patienten mit Müdigkeit (Fatigue) lag bei 13,9%, mit Übelkeit bei 11,1% und mit Kopfschmerzen bei 19,2%. Alle anderen UE von speziellem Interesse wurden in weniger als 5% der Patienten beobachtet.

Therapienaive HCV-Genotyp-3-Patienten mit kompensierter Zirrhose

In allen Studien in therapienaiven HCV-Genotyp 3-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Gesamtrate UE über 75%. SUE oder UE vom Grad ≥ 3 traten nur in Studie M14-868 (SURVEYOR-II) auf. Kein Patient brach die Therapie aufgrund eines UE ab. In der Studie M15-594 (CERTAIN-I) trat kein UE von speziellem Interesse auf. In Studie M14-730 (EXPEDITION-II) wurde in einem Patienten Übelkeit dokumentiert, keine weiteren UE von speziellem Interesse wurden in dieser Studie beobachtet. Müdigkeit (Fatigue), Übelkeit und Kopfschmerzen waren die häufigsten UE von speziellem Interesse in Studie M14-868 (SURVEYOR-II), weitere UE von speziellem Interesse traten in einer Häufigkeit von unter 5% auf. Asthenie und Pruritus waren die einzigen UE von speziellem Interesse in Studie M15-462 (EXPEDITION-IV), beide UE kamen in jeweils einem Patienten vor.

In der gepoolten Analyse der Ergebnisse zu UE in therapienaiven HCV-Genotyp-3-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Gesamtrate der UE bei 81,7%. In 2,8% der Patienten wurde mindestens ein SUE, in 5,6% der Patienten mindestens ein UE vom Grad ≥ 3 dokumentiert. Keiner der Patienten brach die Therapie aufgrund von UE ab. Mit Ausnahme von Kopfschmerzen, die in 18,3% der Patienten dokumentiert wurde, lag die Rate an UE von speziellem Interesse bei unter 10%.

Vorbehandelte HCV-Genotyp-3-Patienten

Für vorbehandelte HCV-Genotyp-3-Patienten wurde nur eine Studie eingeschlossen. In diesen Patienten lag die Gesamtrate UE bei 74%. Mindestens ein SUE trat in 6,8% der Patienten auf. In 11% der Patienten wurde mindestens ein UE vom Grad ≥ 3 dokumentiert. Keiner der Patienten brach die Therapie aufgrund von UE ab. Müdigkeit (Fatigue) wurde in 28,8% der Patienten, Übelkeit in 11,0% der Patienten und Kopfschmerzen in 16,4% der Patienten dokumentiert. Für alle anderen UE von speziellem Interesse lag die Rate bei unter 10%.

HCV-Genotyp-4-Patienten

Tabelle 4-190: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population)

| Patientenpopulation | N | Gesamtrate UE n (%) | SUE n (%) | UE vom Grad ≥ 3 n (%) | Therapieabbrüche aufgrund UE n (%) |
|---|----------|--------------------------------|----------------------|--|---|
| <i>HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1)</i> | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 46 | 31 (67,4) | 1 (2,2) | 1 (2,2) | 0 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 16 | 12 (75,0) | 0 | 0 | 0 |
| Gepoolt | 62 | 43 (69,4) | 1 (1,6) | 1 (1,6) | 0 |
| <i>HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 4.2)</i> | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 16 | 12 (75,0) | 1 (6,3) | 0 | 0 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 4 | 4 (100) | 2 (50,0) | 3 (75,0) | 1 (25,0) |
| Gepoolt | 21 | 16 (76,2) | 3 (14,3) | 3 (14,3) | 1 (4,8) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis | | | | | |

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

Tabelle 4-191: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Teil 1) (Safety-Population)

| Patientenpopulation | N | Hautausschlag n (%) | Pruritus n (%) | Anämien n (%) | Schlaflosigkeit n (%) | Müdigkeit (Fatigue) n (%) |
|--|----------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--|--|
| <i>HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1)</i> | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 46 | 1 (2,2) | 1 (2,2) | 1 (2,2) | 2 (4,3) | 10 (21,7) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 16 | 1 (6,3) | 2 (12,5) | 1 (6,3) | 1 (6,3) | 2 (12,5) |
| Gepoolt | 62 | 2 (3,2) | 3 (4,8) | 2 (3,2) | 3 (4,8) | 12 (19,4) |
| <i>HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 4.2)</i> | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 16 | 1 (6,3) | 2 (12,5) | 0 | 2 (12,5) | 3 (18,8) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 4 | 0 | 1 (25,0) | 1 (25,0) | 1 (25,0) | 0 |
| Gepoolt | 21 | 1 (4,8) | 3 (14,3) | 1 (4,8) | 3 (14,3) | 3 (14,3) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | |

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

Tabelle 4-192: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Teil 2) (Safety-Population)

| Patientenpopulation | N | Übelkeit n (%) | Asthenie n (%) | Kopfschmerzen n (%) | Reizbarkeit n (%) |
|--|----------|---------------------------|---------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| <i>HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1)</i> | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 46 | 5 (10,9) | 0 | 9 (19,6) | 0 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 16 | 2 (12,5) | 2 (12,5) | 1 (6,3) | 0 |
| Gepoolt | 62 | 7 (11,3) | 2 (3,2) | 10 (16,1) | 0 |
| <i>HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 4.2)</i> | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 16 | 2 (12,5) | 0 | 2 (12,5) | 1 (6,3) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | 4 | 1 (25,0) | 0 | 1 (25,0) | 0 |
| Gepoolt | 21 | 3 (14,3) | 0 | 3 (14,3) | 1 (4,8) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | |

HCV-Genotyp-4-Patienten ohne Zirrhose

Die Gesamtrate UE lag in Studie M14-868 (SURVEYOR-II) bei 67,4%, in Studie M14-730 (EXPEDITION-II) bei 75%. Nur in Studie M14-868 (SURVEYOR-II) wurden jeweils in einem Patienten mindestens ein SUE bzw. UE vom Grad ≥ 3 dokumentiert. In keiner der Studien brach ein Patient die Therapie aufgrund von UE ab. Müdigkeit (Fatigue), Kopfschmerzen und Übelkeit kamen in etwa 11-22% der Patienten der Studie M14-868 (SURVEYOR-II) vor und waren damit die häufigsten UE von speziellem Interesse. Weitere UE von speziellem Interesse traten in einer Häufigkeit von unter 5% auf. In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) trat Pruritus, Müdigkeit (Fatigue), Übelkeit und Asthenie in jeweils 2 Patienten (12,5%) auf. Weitere UE von speziellem Interesse wurden jeweils in nur höchstens einem Patient beobachtet.

In der gepoolten Analyse der Ergebnisse zu UE in HCV-Genotyp-4-Patienten ohne Zirrhose lag die Gesamtrate der UE bei 69,4%. In jeweils 1,6% der Patienten wurde mindestens ein SUE oder mindestens ein UE vom Grad ≥ 3 dokumentiert. Keiner der Patienten brach die Therapie aufgrund von UE ab. Müdigkeit (Fatigue), Übelkeit bzw. Kopfschmerzen wurden in 19,4%, 11,3% bzw. 16,1% der Patienten beobachtet. Alle anderen UE von speziellem Interesse wurden bei weniger als 10% der Patienten dokumentiert.

HCV-Genotyp-4-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Bei dem Patienten in Studie M14-730 (EXPEDITION-II) trat kein UE auf. In der Studie M14-172 (EXPEDITION-I) lag die Gesamtrate UE bei 75% und in einem der Patienten trat mindestens ein SUE auf. UE vom Grad ≥ 3 und Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden nicht dokumentiert. In der Studie M15-462 (EXPEDITION-IV) hatten alle vier Patienten mindestens ein UE, SUE wurden in 50% der Patienten und UE vom Grad ≥ 3 in 75% der Patienten beobachtet. Ein Patient brach die Therapie aufgrund von UE ab. Müdigkeit (Fatigue) war mit einer Rate von 18,8% das häufigste UE von speziellem Interesse in Studie M14-172 (EXPEDITION-I). Alle anderen UE von speziellem Interesse wurden in weniger als 15% der Patienten beobachtet. In Studie M15-462 (EXPEDITION-IV) trat in jeweils einem Patienten UE von speziellem Interesse Pruritus, Anämie, Schlaflosigkeit, Übelkeit oder Kopfschmerzen auf. Keine weiteren UE von speziellem Interesse wurden beobachtet.

In der gepoolten Analyse der Ergebnisse zu UE in HCV-Genotyp-4-Patienten mit kompensierter Zirrhose lag die Gesamtrate der UE bei 76,2%. In jeweils 14,3% der Patienten wurde mindestens ein SUE oder mindestens ein UE vom Grad ≥ 3 dokumentiert. Nur ein Patient (4,8%) brach die Therapie aufgrund von UE ab. Schlaflosigkeit, Müdigkeit (Fatigue), Pruritus, Übelkeit und Kopfschmerzen wurde in jeweils 14,3% der Patienten dokumentiert. Für alle anderen UE von speziellem Interesse lag die Rate bei unter 10%.

HCV-Genotyp-5/6-Patienten

Tabelle 4-193: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion (Safety-Population)

| Patientenpopulation | N | Gesamtrate UE n (%) | SUE n (%) | UE vom Grad ≥ 3 n (%) | Therapieabbrüche aufgrund UE n (%) |
|---|----------|--------------------------------|----------------------|--|---|
| <i>HCV-GT5/6-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 5.1)</i> | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 12 | 8 (66,7) | 0 | 0 | 0 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 3 | 3 (100) | 0 | 0 | 0 |
| Gepoolt | 15 | 11 (73,3) | 0 | 0 | 0 |
| <i>HCV-GT5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 5.2)</i> | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 9 | 5 (55,6) | 1 (11,1) | 1 (11,1) | 0 |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis | | | | | |

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

Tabelle 4-194: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion (Teil 1) (Safety-Population)

| Patientenpopulation | N | Hautausschlag n (%) | Pruritus n (%) | Anämien n (%) | Schlaflosigkeit n (%) | Müdigkeit (Fatigue) n (%) |
|--|----------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--|--|
| <i>HCV-GT5/6-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 5.1)</i> | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (25,0) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (33,3) |
| Gepoolt | 15 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (26,7) |
| <i>HCV-GT5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 5.2)</i> | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 9 | 0 | 1 (11,1) | 0 | 0 | 2 (22,2) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | |

Tabelle 4-195: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion (Teil 2) (Safety-Population)

| Population | N | Übelkeit n (%) | Asthenie n (%) | Kopfschmerzen n (%) | Reizbarkeit n (%) |
|--|----------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| <i>HCV-GT5/6-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 5.1)</i> | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 12 | 0 | 0 | 2 (16,7) | 0 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gepoolt | 15 | 0 | 0 | 2 (13,3) | 0 |
| <i>HCV-GT5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 5.2)</i> | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 9 | 0 | 0 | 1 (11,1) | 0 |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | |

HCV-Genotyp-5/6-Patienten ohne Zirrhose

Die Gesamtrate UE lag in der Studie M14-868 (SURVEYOR-II) bei 66,7%, in der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) bei 100% (3 Patienten). In keiner der beiden Studien mit HCV-Genotyp-5/6-Patienten ohne Zirrhose wurden SUE, UE vom Grad ≥ 3 oder Therapieabbrüche aufgrund von UE dokumentiert. Müdigkeit (Fatigue) und Kopfschmerzen waren die einzigen UE von speziellem Interesse in Studie M14-868 (SURVEYOR-II), welche mit einer Häufigkeit von 25% bzw. 16,7% auftraten. In Studie M14-730 (EXPEDITION-II) war Müdigkeit (Fatigue), welche bei einem Patient auftrat, das einzige UE von speziellem Interesse.

In der gepoolten Analyse der Ergebnisse zu UE in HCV-Genotyp-5/6-Patienten ohne Zirrhose lag die Gesamtrate der UE bei 73,3%. In keinem Patienten wurde mindestens ein SUE oder mindestens ein UE vom Grad ≥ 3 dokumentiert. Keiner der Patienten brach die Therapie aufgrund von UE ab. Müdigkeit (Fatigue) wurde in 26,7% der Patienten und Kopfschmerzen in 13,3% der Patienten beobachtet. Keine weiteren UE von speziellem Interesse wurden dokumentiert.

HCV-Genotyp-5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose

Für HCV-Genotyp-5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose wurde nur eine Studie eingeschlossen. Die Gesamtrate UE lag bei 55,6% und jeweils ein Patient (11,1%) hatte mindestens ein SUE oder mindestens ein UE vom Grad ≥ 3 . Kein Patient brach die Therapie aufgrund von UE ab. Pruritus und Kopfschmerzen wurden in jeweils einem Patienten (11,1%) dokumentiert. Müdigkeit (Fatigue) trat in zwei Patienten auf (22,2%). Kein weiteres UE von speziellem Interesse trat auf.

Lebertransplantationspatienten

Tabelle 4-196: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Patientenpopulation | | |
|--|----|-----------|
| Endpunkt | N | n (%) |
| Studie M13-596 [MAGELLAN-II] | | |
| Lebertransplantationspatienten | | |
| Gesamtrate UE | 80 | 67 (83,8) |
| SUE | 80 | 5 (6,3) |
| UE vom Grad ≥ 3 | 80 | 7 (8,8) |
| Therapieabbrüche aufgrund UE | 80 | 1 (1,3) |
| Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse | | |
| Hautausschlag | 80 | 4 (5,0) |
| Pruritus | 80 | 10 (12,5) |
| Anämien | 80 | 1 (1,3) |
| Schlaflosigkeit | 80 | 6 (7,5) |
| Müdigkeit (Fatigue) | 80 | 18 (22,5) |
| Übelkeit | 80 | 8 (10,0) |
| Asthenie | 80 | 1 (1,3) |
| Kopfschmerzen | 80 | 20 (25,0) |
| Reizbarkeit | 80 | 2 (2,5) |
| Abkürzungen: N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis | | |

Die Gesamtrate UE lag in Lebertransplantationspatienten der Studie M13-596 (MAGELLAN-II) bei 83,8%. In 6,3% der Patienten wurde mindestens ein SUE, in 8,8% der Patienten mindestens ein UE vom Grad ≥ 3 dokumentiert. Lediglich ein (1,3%) Patient brach die Behandlung vorzeitig aufgrund UE ab. Die häufigsten UE von speziellem Interesse waren Kopfschmerzen (25,0%), Müdigkeit (Fatigue) (22,5%), Pruritus (12,5%) und Übelkeit (10,0%). Alle anderen UE von speziellem Interesse traten mit einer Häufigkeit von unter 10% auf.

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 4.3.1.3.1.3.***

Im Folgenden werden Subgruppenergebnisse zu allen eingeschlossenen Studien dargestellt.

Dabei gilt zu beachten, dass die Interpretation bei nicht vergleichenden Studien eingeschränkt ist, da keine Referenzbehandlung vorliegt. Entsprechend werden keine Interaktionstests durchgeführt, sondern lediglich die Konsistenz der Ergebnisse über verschiedene Patientengruppen überprüft.

Für folgende Endpunkte werden Subgruppenergebnisse dargestellt:

- SVR₁₂
- Gesamtrate UE
- SUE
- Therapieabbrüche aufgrund UE
- UE von speziellem Interesse:
 - Hautausschlag
 - Pruritus
 - Anämien
 - Schlaflosigkeit
 - Müdigkeit (Fatigue)
 - Übelkeit
 - Asthenie
 - Kopfschmerzen
 - Reizbarkeit

Für diese Endpunkte werden Subgruppenergebnisse, getrennt nach Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus), geografische Region, Vorbehandlungsstatus, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) zu Baseline (mL/min/1,73 m²), NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline, HCV-Genotyp und kompensierte Zirrhose durchgeführt, sofern möglich und sinnvoll.

Da die Fragestellungen der Studien darauf ausgelegt waren, waren die Wirksamkeit und Sicherheit von G/P zu zeigen, wird auf die Untersuchung von Subgruppenergebnissen für patientenberichtete Endpunkte (EQ-5D, FSS, SF-36) verzichtet.

Für den Fall, dass nicht in mindestens zwei Subgruppenkategorien mindestens zehn Patienten enthalten sind, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wird auf die Darstellung dieser Subgruppenergebnisse verzichtet. Dies ist angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinen aktualisierten Allgemeinen Methoden 5.0 vorgeschlagen hat [5].

Trifft dies auf alle Variablen zu, für die Subgruppenergebnisse dargestellt werden sollen, so wird diese Subpopulation im Folgenden nicht dargestellt. Die Subpopulationen der Studien, die aufgrund dieser Regel ausgeschlossen werden, sind in Tabelle 4-197 dargestellt.

Tabelle 4-197: Nicht dargestellte Subpopulationen pro Fragestellung

| |
|---|
| Fragestellung |
| Studienpool |
| HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1) |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörungen) |
| HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2) |
| M15-410 (MAGELLAN-I) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) |
| HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörungen) |
| HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.2) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) |
| M15-594 (CERTAIN-I) |
| M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörungen) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) |
| M15-594 (CERTAIN-I) |
| HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) |
| HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 4.2) |
| M14-172 (EXPEDITION-I) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) |
| M15-462 (EXPEDITION-IV) |
| HCV-GT5/6-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 5.1) |
| M14-868 (SURVEYOR-II) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) |
| HCV-GT5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 5.2) |
| M14-172 (EXPEDITION-I) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus |

Daraus ergibt sich unter anderem, dass für die Fragestellungen 4.2, 5.1 und 5.2 keine Subgruppen-Ergebnisse präsentiert werden. Für weitere Populationen bzw. Studien werden lediglich für bestimmte Subgruppenvariablen keine Ergebnisse präsentiert, da nur bei bestimmten Subgruppeneinteilungen nicht in mindestens zwei Subgruppenkategorien mindestens zehn Patienten enthalten sind. Siehe zu der Verteilung der Patienten auf die Subgruppen auch Tabelle 4-67 bis Tabelle 4-73.

Außerdem werden für Endpunkte, bei welchen keine Ereignisse aufgetreten sind, keine Subgruppenergebnisse dargestellt.

Es ist zu beachten, dass aufgrund von fehlenden Angaben bzw. Daten es vorkommen kann, dass die Anzahl der Patienten in der Subgruppenanalyse nicht mit der Anzahl der Patienten in der entsprechenden Subpopulation übereinstimmt.

4.3.2.3.3.2.1 Subgruppenanalysen für SVR₁₂

4.3.2.3.3.2.1.1 Zusammenfassung

Hinsichtlich der SVR-Rate zeigen sich in keiner Population relevant unterschiedliche Ergebnisse in verschiedenen Subgruppen. Zwar weichen die SVR-Raten in verschiedenen Subgruppen teilweise etwas voneinander ab, dies liegt jedoch meist an der geringen Patientenzahl, die in den unterschiedlichen Subgruppen eingeschlossen ist. Dies führt auch bei geringer absoluter Anzahl zu einem hohen prozentualen Anteil an Nichtansprechern. Die Ergebnisse sind somit aufgrund der teilweise sehr geringen Patientenzahlen in den einzelnen Subgruppen mit Vorsicht zu interpretieren. Insgesamt lässt sich aber feststellen, dass die SVR-Raten über alle Subgruppen hinweg in dem Großteil der Fälle bei deutlich über 95% liegen.

4.3.2.3.3.2.1.2 Ergebnistabellen**Alter und Geschlecht**

Tabelle 4-198: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für SVR₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|----------------------------------|------------|----------------------------------|-----------|------------|------------|----------|------------|
| | <65 Jahre/<55 Jahre ^a | | ≥65 Jahre/≥55 Jahre ^a | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | | | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 18 | 18 (100) | 16 | 15 (93,8) | 15 | 14 (93,3) | 19 | 19 (100) |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 309 | 306 (99,0) | 42 | 42 (100) | 167 | 165 (98,8) | 184 | 183 (99,5) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | - | - | - | - | 15 | 15 (100) | 72 | 72 (100) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 68 | 67 (98,5) | 64 | 64 (100) | 49 | 49 (100) | 83 | 82 (98,8) |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 64 | 63 (98,4) | 26 | 26 (100) | 35 | 34 (97,1) | 55 | 55 (100) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | - | - | - | - | 18 | 18 (100) | 24 | 23 (95,8) |
| <p>a: in Studie M14-867 (SURVEYOR-I) wurde aufgrund zu geringer Patientenzahl in den Subgruppen mit der Einteilung in <65/≥65 Jahre verzichtet und stattdessen die weitere präspezifizierte Einteilung in <55/≥55 Jahre herangezogen</p> <p>Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis</p> <p>„-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt.</p> | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-199: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für SVR₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (ITT-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|-----------|------------|-----------|----------|------------|-----------|----------|------------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 170 | 166 (97,6) | 27 | 27 (100) | 93 | 90 (96,8) | 104 | 103 (99,0) |
| <i>HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2)</i> | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | - | - | - | - | 10 | 10 (100) | 21 | 21 (100) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | |

Tabelle 4-200: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für SVR₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (ITT-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|-----------|-----------|-----------|----------|------------|-----------|----------|-----------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | - | - | - | - | 15 | 15 (100) | 14 | 13 (92,9) |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | - | - | - | - | 93 | 87 (93,5) | 64 | 62 (96,9) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | - | - | - | - | 37 | 36 (97,3) | 27 | 27 (100) |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 61 | 57 (93,4) | 12 | 12 (100) | 52 | 48 (92,3) | 21 | 21 (100) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | |

Tabelle 4-201: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für SVR₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (ITT-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|-----------|-------|-----------|-------|------------|-----------|----------|----------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | - | - | - | - | 29 | 26 (89,7) | 17 | 17 (100) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-202: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für SVR₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (ITT-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|---|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|----------|----------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 58 | 57 (98,3) | 22 | 21 (95,5) | 64 | 62 (96,9) | 16 | 16 (100) |
| Abkürzungen: N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | | | |

Baseline HCV-RNA Level und Baseline-Fibrosestatus

Tabelle 4-203: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für SVR₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|---|------------------------|------------|------------------|-----------|------------------------|------------|------|----------|------|----------|-------------------|-------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | | | | | | | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 21 | 20 (95,2) | 13 | 13 (100) | - | - | - | - | - | - | - | - |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 302 | 299 (99,0) | 49 | 49 (100) | 296 | 293 (99,0) | 22 | 22 (100) | 30 | 30 (100) | 0 | 0 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 70 | 70 (100) | 17 | 17 (100) | - | - | - | - | - | - | - | - |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 122 | 121 (99,2) | 10 | 10 (100) | - | - | - | - | - | - | - | - |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | | | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 79 | 79 (100) | 11 | 10 (90,9) | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |
| „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-204: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für SVR₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (ITT-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|---|------------------------|------------|------------------|-----------|------------------------|------------|----|----------|----|-----------|----|-------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) | | | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 104 | 103 (99,0) | 93 | 90 (96,8) | 166 | 163 (98,2) | 15 | 15 (100) | 16 | 15 (93,8) | 0 | 0 |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-205: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für SVR₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (ITT-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|---|------------------------|------------|------------------|-----------|------------------------|------------|----|----------|----|-----------|----|-----------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | | | | | |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 123 | 119 (96,7) | 34 | 30 (88,2) | 122 | 119 (97,5) | 8 | 6 (75,0) | 27 | 24 (88,9) | 0 | 0 |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 54 | 53 (98,1) | 19 | 16 (84,2) | 15 | 14 (93,3) | 2 | 2 (100) | 5 | 5 (100) | 51 | 48 (94,1) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-206: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für SVR₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (ITT-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|--|------------------------|----------|------------------|-----------|------------------------|-----------|----|---------|----|----------|----|-------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 53 | 53 (100) | 27 | 25 (92,6) | 62 | 60 (96,8) | 6 | 6 (100) | 12 | 12 (100) | 0 | 0 |
| Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |

Vorbehandlungsstatus und Baseline eGFR (mL/min/1,73 m²)Tabelle 4-207: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für SVR₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population)

| Population Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|------------|------------------|------------|---|----------|-------------|-----------|------|------------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1) | | | | | | | | | | |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 219 | 217 (99,1) | 132 | 131 (99,2) | 5 | 5 (100) | 181 | 181 (100) | 165 | 162 (98,2) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 67 | 67 (100) | 20 | 20 (100) | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 96 | 96 (100) | 36 | 35 (97,2) | 30 | 30 (100) | 92 | 91 (98,9) | 10 | 10 (100) |
| HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2) | | | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 66 | 66 (100) | 24 | 23 (95,8) | 4 | 4 (100) | 45 | 44 (97,8) | 41 | 41 (100) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 26 | 26 (100) | 16 | 15 (93,8) | 17 | 17 (100) | 23 | 22 (95,7) | 2 | 2 (100) |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-208: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für SVR₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (ITT-Population)

| Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|------------|------------------|-----------|---|---------|-------------|------------|-----|-----------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 174 | 172 (98,9) | 23 | 21 (91,3) | 8 | 8 (100) | 111 | 110 (99,1) | 74 | 71 (95,9) |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-209: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für SVR₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (ITT-Population)

| Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|-------|-------------------|-------|---|---------|-------------|-----------|-----|-----------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | siehe 4.3.2.3.3.1 | | n.z. | n.z. | 0 | 0 | 13 | 12 (92,3) | 15 | 15 (100) |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | siehe 4.3.2.3.3.1 | | n.z. | n.z. | 2 | 2 (100) | 67 | 65 (97,0) | 88 | 82 (93,2) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | siehe 4.3.2.3.3.1 | | n.z. | n.z. | 1 | 1 (100) | 26 | 26 (100) | 32 | 31 (96,9) |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | | 1 | 1 (100) | 39 | 36 (92,3) | 29 | 28 (96,6) |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-210: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für SVR₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (ITT-Population)

| Population Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|-------|-------------------|-------|---|-------|-------------|-----------|-----|-----------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | | 0 | 0 | 19 | 17 (89,5) | 26 | 25 (96,2) |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-211: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für SVR₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (ITT-Population)

| Population Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|---|----------------------|-----------|------------------|----------|---|-------|-------------|-------|------|-------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 50 | 48 (96,0) | 30 | 30 (100) | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; ; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

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

Geografische Region und NS5A-Resistenz-assoziierte VariantenTabelle 4-212: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für SVR₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|-----------|--------|-----------|-------------------|-----------|--|-----------|------|------------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | | | | | | | |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 70 | 70 (100) | 182 | 182 (100) | 99 | 96 (97,0) | 37 | 37 (100) | 294 | 291 (99,0) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 35 | 35 (100) | 50 | 50 (100) | 2 | 2 (100) | 10 | 10 (100) | 76 | 76 (100) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | | 29 | 29 (100) | 98 | 97 (99,0) |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 54 | 53 (98,1) | 36 | 36 (100) | 0 | 0 | 19 | 18 (94,7) | 70 | 70 (100) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | n.z.- | n.z. | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | | 10 | 10 (100) | 32 | 31 (96,9) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-213: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für SVR₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (ITT-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|------------|--------|-------|---------------|-----------|--|----------|------|------------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 172 | 169 (98,3) | 0 | 0 | 25 | 24 (96,0) | 15 | 15 (100) | 165 | 161 (97,6) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-214: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für SVR₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (ITT-Population)

| Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|--|---------------------|------------|--------|------------|---------------|------------|--|-----------|------------------|------------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | - | - | - | - | - | - | 12 | 12 (100) | 17 | 16 (94,1) |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 58 | 57- (98,3) | 82 | 77 (93,9)- | 17 | 15 (88,2)- | 43 ^a | 39 (90,7) | 110 ^a | 108 (98,2) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 48 | 48 (100) | 2 | 1 (50,0) | 14 | 14 (100) | 12 | 12 (100) | 51 | 50 (98,0) |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 48 | 47 (97,9) | 3 | 3 (100) | 22 | 19 (86,4) | 10 | 9 (90,0) | 62 | 59 (95,2) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; mITT-GT-VF: modifizierte ITT-Genotyp-virologisches Versagen; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |
| „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥ 10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | | | |
| a: basierend auf mITT-GT-VF-Population | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-215: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für SVR₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (ITT-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|-----------|--------|-------|---------------|----------|--|-------|------|-------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1)</i> | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 34 | 31 (91,2) | 0 | 0 | 12 | 12 (100) | - | - | - | - |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥ 10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-216: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für SVR₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (ITT-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|--|---------------------|----------|--------|-----------|---------------|-----------|--|-----------|------|-----------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6)</i> | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 32 | 32 (100) | 27 | 26 (96,3) | 21 | 20 (95,2) | 14 | 13 (92,9) | 64 | 63 (98,4) |
| Abkürzungen: N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

HCV-Genotyp

Tabelle 4-217: Subgruppenergebnisse (HCV-Genotyp) für SVR₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (ITT-Population)

| Population Studie | HCV-Genotyp | | | | | | | | | | | |
|---|-------------|----------|----|----------|----|-----------|---|---------|---|-------|---|---------|
| | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6)</i> | | | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 40 | 40 (100) | 13 | 13 (100) | 22 | 20 (90,9) | 3 | 3 (100) | 0 | 0 | 2 | 2 (100) |
| Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | | | | | | | |

Kompensierte Zirrhose

Tabelle 4-218: Subgruppenergebnisse (Kompensierte Zirrhose) für SVR₁₂ aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (ITT-Population)

| Population Studie | Kompensierte Zirrhose | | | |
|--|-----------------------|-----------|------|-----------|
| | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3)</i> | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 51 | 48 (94,1) | 22 | 21 (95,5) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | |

4.3.2.3.3.2.2 Subgruppenanalysen für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

4.3.2.3.3.2.2.1 Zusammenfassung

In keiner Population zeichnen sich hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse eindeutige Trends ab, die in allen Studien der jeweiligen Population bestehen und auf einer ausreichend großen Patienten- bzw. Ereigniszahl basieren.

Generell sind die Ergebnisse jedoch aufgrund der teilweise sehr geringen Patientenzahlen in den einzelnen Subgruppen mit großer Vorsicht zu interpretieren.

4.3.2.3.3.2.2 Ergebnistabellen**Alter und Geschlecht**

Tabelle 4-219: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|----------------------------------|------------|----------------------------------|-----------|------------|-----------|----------|------------|
| | <65 Jahre/<55 Jahre ^a | | ≥65 Jahre/≥55 Jahre ^a | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | | | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 18 | 13 (72,2) | 16 | 10 (62,5) | 19 | 11 (57,9) | 15 | 12 (80,0) |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 309 | 189 (61,2) | 42 | 26 (61,9) | 167 | 94 (56,3) | 184 | 121 (65,8) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | - | - | - | - | 72 | 45 (62,5) | 15 | 7 (46,7) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 68 | 42 (61,8) | 64 | 35 (54,7) | 49 | 24 (49,0) | 83 | 53 (63,9) |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 64 | 42 (65,6) | 26 | 22 (84,6) | 55 | 35 (63,6) | 35 | 29 (82,9) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | - | - | - | - | 18 | 9 (50,0) | 24 | 17 (70,8) |
| <p>a: in Studie M14-867 (SURVEYOR-I) wurde aufgrund zu geringer Patientenzahl in den Subgruppen mit der Einteilung in <65/≥65 Jahre verzichtet und stattdessen die weitere präspezifizierte Einteilung in <55/≥55 Jahre herangezogen</p> <p>Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis</p> <p>„-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt.</p> | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-220: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|-----------|------------|-----------|-----------|------------|-----------|----------|-----------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 170 | 109 (64,1) | 27 | 14 (51,9) | 93 | 52 (55,9) | 104 | 71 (68,3) |
| <i>HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2)</i> | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | - | - | - | - | 21 | 15 (71,4) | 10 | 5 (50,0) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-221: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|----------|-----------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | - | - | - | - | 15 | 13 (86,7) | 14 | 13 (92,9) |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | - | - | - | - | 93 | 60 (64,5) | 64 | 40 (62,5) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | - | - | - | - | 37 | 32 (86,5) | 27 | 22 (81,5) |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 61 | 44 (72,1) | 12 | 10 (83,3) | 52 | 42 (80,8) | 21 | 12 (57,1) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | |

Tabelle 4-222: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|-----------|-------|-----------|-------|------------|-----------|----------|-----------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | - | - | - | - | 29 | 17 (58,6) | 17 | 14 (82,4) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-223: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|---|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|----------|-----------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 58 | 48 (82,8) | 22 | 19 (86,4) | 64 | 52 (81,3) | 16 | 15 (93,8) |
| Abkürzungen: N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | | | |

Baseline HCV-RNA Level und Baseline-Fibrosestatus

Tabelle 4-224: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|---|------------------------|------------|------------------|-----------|------------------------|------------|------|-----------|------|-----------|------|-------------------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | | | | | | | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 21 | 13 (61,9) | 13 | 10 (76,9) | - | - | - | - | - | - | - | - |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 302 | 185 (61,3) | 49 | 30 (61,2) | 296 | 187 (63,2) | 22 | 10 (45,5) | 30 | 16 (53,3) | 0 | 0 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 70 | 40 (57,1) | 17 | 12 (70,6) | - | - | - | - | - | - | - | - |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 122 | 71 (58,2) | 10 | 6 (60,0) | - | - | - | - | - | - | - | - |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | | | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 79 | 55 (69,6) | 11 | 9 (81,8) | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |
| „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-225: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|---|------------------------|-----------|------------------|-----------|------------------------|------------|----|----------|----|----------|----|-------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) | | | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 104 | 63 (60,6) | 93 | 60 (64,5) | 166 | 105 (63,3) | 15 | 9 (60,0) | 16 | 9 (56,3) | 0 | 0 |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-226: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|---|------------------------|-----------|------------------|-----------|------------------------|-----------|----|----------|----|-----------|----|-----------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | | | | | |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 123 | 78 (63,4) | 34 | 22 (64,7) | 122 | 78 (63,9) | 8 | 5 (62,5) | 27 | 17 (63,0) | 0 | 0 |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 54 | 31 (68,9) | 19 | 17 (89,5) | 15 | 10 (66,7) | 2 | 2 (100) | 5 | 5 (100) | 51 | 37 (72,5) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-227: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|--|------------------------|-----------|------------------|-----------|------------------------|-----------|----|---------|----|----------|----|-------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 53 | 45 (84,9) | 27 | 22 (81,5) | 62 | 53 (85,5) | 6 | 6 (100) | 12 | 8 (66,7) | 0 | 0 |
| Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |

Vorbehandlungsstatus und Baseline eGFR (mL/min/1,73 m²)

Tabelle 4-228: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|------------|------------------|-----------|---|-----------|-------------|------------|-------|------------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1) | | | | | | | | | | |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 219 | 136 (62,1) | 132 | 79 (59,8) | 5 | 2 (40,0) | 181 | 109 (60,2) | 165 | 104 (63,0) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 67 | 41 (61,2) | 20 | 11 (55,0) | n.z.- | n.z.- | n.z.- | n.z.- | n.z.- | n.z.- |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 96 | 51 (53,1) | 36 | 26 (72,2) | 30 | 17 (56,7) | 92 | 52 (56,5) | 10 | 8 (80,0) |
| HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2) | | | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 66 | 49 (74,2) | 24 | 15 (62,5) | 4 | 3 (75,0) | 45 | 33 (73,3) | 41 | 28 (68,3) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 26 | 17 (65,4) | 16 | 9 (56,3) | 17 | 11 (64,7) | 23 | 13 (56,5) | 2 | 2 (100) |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-229: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|------------|------------------|-----------|---|----------|-------------|-----------|-----|-----------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 174 | 109 (62,6) | 23 | 14 (60,9) | 8 | 3 (37,5) | 111 | 74 (66,7) | 74 | 45 (60,8) |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-230: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|-------|------------------|-------|---|---------|-------------|-----------|-----|-----------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | siehe 4.3.2.3.3.1 | | n.z.- | | 0 | 0 | 13 | 11 (84,6) | 15 | 14 (93,3) |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | siehe 4.3.2.3.3.1 | | n.z.- | | 2 | 2 (100) | 67 | 42 (62,7) | 88 | 56 (63,6) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | siehe 4.3.2.3.3.1 | | n.z.- | | 1 | 1 (100) | 26 | 21 (80,8) | 32 | 28 (87,5) |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | n.z.- | | n.z. | | siehe 4.3.2.3.3.1 | | 1 | 1 (100) | 39 | 28 (71,8) |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-231: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|-------|-------------------|-------|---|-------|-------------|-----------|-----|-----------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1)</i> | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | n.z.- | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | | 0 | 0 | 19 | 14 (73,7) | 26 | 16 (61,5) |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-232: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|---|----------------------|-----------|------------------|-----------|---|-------|-------------|-------|-------|-------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6)</i> | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 50 | 41 (82,0) | 30 | 26 (86,7) | n.z.- | n.z. | n.z.- | n.z. | n.z.- | n.z. |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

Geografische Region und NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten

Tabelle 4-233: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|-----------|--------|------------|-------------------|-----------|--|-----------|------|------------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1) | | | | | | | | | | |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 70 | 45 (64,3) | 182 | 114 (62,6) | 99 | 56 (56,6) | 37 | 23 (62,2) | 294 | 178 (60,5) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 35 | 21 (60,0) | 50 | 29 (58,0) | 2 | 2 (100) | 10 | 5 (50,0) | 76 | 47 (61,8) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | n.z.- | n.z. | n.z.- | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | | 29 | 16 (55,2) | 98 | 58 (59,2) |
| HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2) | | | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 54 | 36 (66,7) | 36 | 28 (77,8) | 0 | 0 | 19 | 15 (78,9) | 70 | 49 (70,0) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | n.z.- | n.z. | n.z.- | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | | 10 | 7 (70,0) | 32 | 19 (59,4) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-234: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|------------|--------|-------|---------------|-----------|--|-----------|------|------------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 172 | 106 (61,6) | 0 | 0 | 25 | 17 (68,0) | 15 | 10 (66,7) | 165 | 103 (62,4) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-235: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|-----------|--------|-----------|---------------|-----------|--|-----------|------|-----------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | - | - | - | - | - | - | 12 | 10 (83,3) | 17 | 16 (94,1) |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 58 | 35 (60,3) | 82 | 54 (65,9) | 17 | 11 (64,7) | 43 | 25 (58,1) | 112 | 73 (65,2) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 48 | 40 (83,3) | 2 | 1 (50,0) | 14 | 13 (92,9) | 12 | 9 (75,0) | 51 | 44 (86,3) |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 48 | 33 (68,8) | 3 | 2 (66,7) | 22 | 19 (86,4) | 10 | 7 (70,0) | 62 | 47 (75,8) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥ 10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-236: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|-----------|--------|-------|---------------|-----------|--|-------|------|-------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 34 | 21 (61,8) | 0 | 0 | 12 | 10 (83,3) | - | - | - | - |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥ 10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-237: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|--|---------------------|-----------|--------|-----------|---------------|-----------|--|-----------|------|-----------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 32 | 26 (81,3) | 27 | 26 (96,3) | 21 | 15 (71,4) | 14 | 12 (85,7) | 64 | 53 (82,8) |
| Abkürzungen: N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

HCV-Genotyp

Tabelle 4-238: Subgruppenergebnisse (HCV-Genotyp) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | HCV-Genotyp | | | | | | | | | | | |
|---|-------------|-----------|----|----------|----|-----------|---|---------|---|-------|---|----------|
| | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 40 | 31 (77,5) | 13 | 13 (100) | 22 | 19 (86,4) | 3 | 3 (100) | 0 | 0 | 2 | 1 (50,0) |
| Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | | | | | | | |

Kompensierte Zirrhose

Tabelle 4-239: Subgruppenergebnisse (Kompensierte Zirrhose) für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Kompensierte Zirrhose | | | |
|--|-----------------------|-----------|------|-----------|
| | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3)</i> | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 51 | 37 (72,5) | 22 | 17 (77,3) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | |

4.3.2.3.3.2.3 Subgruppenanalysen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

4.3.2.3.3.2.3.1 Zusammenfassung

In keiner Population zeichnen sich hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse eindeutige Trends ab, die in allen Studien der jeweiligen Population bestehen und auf einer ausreichend großen Patienten- bzw. Ereigniszahl basieren.

Generell sind die Ergebnisse aufgrund der teilweise sehr geringen Patientenzahlen in den einzelnen Subgruppen mit großer Vorsicht zu interpretieren.

4.3.2.3.3.2 Ergebnistabellen**Alter und Geschlecht**

Tabelle 4-240: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|----------------------------------|---------|----------------------------------|---------|------------|---------|----------|---------|
| | <65 Jahre/<55 Jahre ^a | | ≥65 Jahre/≥55 Jahre ^a | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | | | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 18 | 0 | 16 | 1 (6,3) | 19 | 0 | 15 | 1 (6,7) |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 309 | 3 (1,0) | 42 | 2 (4,8) | 167 | 2 (1,2) | 184 | 3 (1,6) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | - | - | - | - | 72 | 3 (4,2) | 15 | 0 |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 68 | 1 (1,5) | 64 | 0 | 49 | 1 (2,0) | 83 | 0 |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 64 | 6 (9,4) | 26 | 2 (7,7) | 55 | 5 (9,1) | 35 | 3 (8,6) |
| <p>a: in Studie M14-867 (SURVEYOR-I) wurde aufgrund zu geringer Patientenzahl in den Subgruppen mit der Einteilung in <65/≥65 Jahre verzichtet und stattdessen die weitere präspezifizierte Einteilung in <55/≥55 Jahre herangezogen</p> <p>Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis</p> <p>„-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt.</p> | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-241: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|-----------|---------|-----------|-------|------------|---------|----------|---------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 170 | 3 (1,8) | 27 | 0 | 93 | 1 (1,1) | 104 | 2 (1,9) |
| <i>HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2)</i> | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | - | - | - | - | 21 | 1 (4,8) | 10 | 0 |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-242: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|-----------|---------|-----------|----------|------------|---------|----------|----------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | - | - | - | - | 93 | 2 (2,2) | 64 | 1 (1,6) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | - | - | - | - | 37 | 1 (2,7) | 27 | 1 (3,7) |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 61 | 3 (4,9) | 12 | 2 (16,7) | 52 | 2 (3,8) | 21 | 3 (14,3) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | |

Tabelle 4-243: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|-----------|-------|-----------|-------|------------|---------|----------|-------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | - | - | - | - | 29 | 1 (3,4) | 17 | 0 |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-244: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|---|-----------|---------|-----------|---------|------------|---------|----------|---------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 58 | 4 (6,9) | 22 | 1 (4,5) | 64 | 4 (6,3) | 16 | 1 (6,3) |
| Abkürzungen: N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | | | |

Baseline HCV-RNA Level und Baseline-Fibrosestatus

Tabelle 4-245: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|---|------------------------|---------|------------------|---------|------------------------|---------|------|-------|------|-------|------|-------------------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | | | | | | | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 21 | 1 (4,8) | 13 | 0 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 302 | 4 (1,3) | 49 | 1 (2,0) | 296 | 5 (1,7) | 22 | 0 | 30 | 0 | 0 | 0 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 70 | 2 (2,9) | 17 | 1 (5,9) | - | - | - | - | - | - | - | - |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 122 | 1 (0,8) | 10 | 0 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | | | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 79 | 7 (8,9) | 11 | 1 (9,1) | n.z.- | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | | | |
| „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-246: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|---|------------------------|---------|------------------|---------|------------------------|---------|----|-------|----|-------|----|-------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 104 | 2 (1,9) | 93 | 1 (1,1) | 166 | 3 (1,8) | 15 | 0 | 16 | 0 | 0 | 0 |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-247: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|---|------------------------|---------|------------------|---------|------------------------|---------|----|-------|----|-------|----|---------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1)</i> | | | | | | | | | | | | |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 123 | 3 (2,4) | 34 | 0 | 122 | 3 (2,5) | 8 | 0 | 27 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3)</i> | | | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 54 | 4 (7,4) | 19 | 1 (5,3) | 15 | 1 (6,7) | 2 | 0 | 5 | 0 | 51 | 4 (7,8) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-248: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|--|------------------------|---------|------------------|---------|------------------------|---------|----|-------|----|-------|----|-------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 53 | 3 (5,7) | 27 | 2 (7,4) | 62 | 5 (8,1) | 6 | 0 | 12 | 0 | 0 | 0 |
| Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |

Vorbehandlungsstatus und Baseline eGFR (mL/min/1,73 m²)

Tabelle 4-249: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|----------|------------------|---------|---|----------|-------------|---------|------|---------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1) | | | | | | | | | | |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 219 | 3 (1,4) | 132 | 2 (1,5) | 5 | 0 | 181 | 2 (1,1) | 165 | 3 (1,8) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 67 | 3 (4,5) | 20 | 0 | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 96 | 0 | 36 | 1 (2,8) | 30 | 1 (3,3) | 92 | 0 | 10 | 0 |
| HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2) | | | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 66 | 7 (10,6) | 24 | 1 (4,2) | 4 | 1 (25,0) | 45 | 3 (6,7) | 41 | 4 (9,8) |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-250: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|---------|------------------|-------|---|-------|-------------|---------|-----|---------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 174 | 3 (1,7) | 23 | 0 | 8 | 0 | 111 | 1 (0,9) | 74 | 2 (2,7) |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-251: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|-------|-------------------|-------|---|---------|-------------|---------|-----|---------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | siehe 4.3.2.3.3.1 | | n.z. | n.z. | 0 | 0 | 13 | 0 | 15 | 0 |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | siehe 4.3.2.3.3.1 | | n.z. | n.z. | 2 | 0 | 67 | 0 | 88 | 3 (3,4) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | siehe 4.3.2.3.3.1 | | n.z. | n.z. | 1 | 0 | 26 | 1 (3,8) | 32 | 1 (3,1) |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | | 1 | 1 (100) | 39 | 2 (5,1) | 29 | 2 (6,9) |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-252: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|-------|-------------------|-------|---|-------|-------------|---------|-----|-------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | | 0 | 0 | 19 | 1 (5,3) | 26 | 0 |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-253: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|---|----------------------|----------|------------------|-------|---|-------|-------------|-------|------|-------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 50 | 5 (10,0) | 30 | 0 | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

Geografische Region und NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten

Tabelle 4-254: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|---------|--------|----------|-------------------|---------|--|---------|------|----------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1) | | | | | | | | | | |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 70 | 0 | 182 | 2 (1,1) | 99 | 3 (3,0) | 37 | 1 (2,7) | 294 | 4 (1,4) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 35 | 1 (2,9) | 50 | 2 (4,0) | 2 | 0 | 10 | 0 | 76 | 3 (3,9) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | n.z. | n.z.- | n.z. | n.z.- | siehe 4.3.2.3.3.1 | | 29 | 0 | 98 | 1 (1,0) |
| HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2) | | | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 54 | 3 (5,6) | 36 | 5 (13,9) | 0 | 0 | 19 | 1 (5,3) | 70 | 7 (10,0) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-255: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|---------|--------|-------|---------------|-------|--|-------|------|---------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 172 | 3 (1,7) | 0 | 0 | 25 | 0 | 15 | 0 | 165 | 3 (1,8) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-256: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|---------|--------|---------|---------------|---------|--|----------|------|---------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | | | |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 58 | 1 (1,7) | 82 | 2 (2,4) | 17 | 0 | 43 | 1 (2,3) | 112 | 2 (1,8) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 48 | 2 (4,2) | 2 | 0 | 14 | 0 | 12 | 1 (8,3) | 51 | 1 (2,0) |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 48 | 3 (6,3) | 3 | 0 | 22 | 2 (9,1) | 10 | 1 (10,0) | 62 | 4 (6,5) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-257: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|---------|--------|-------|---------------|-------|--|-------|------|-------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 34 | 1 (2,9) | 0 | 0 | 12 | 0 | - | - | - | - |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥ 10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-258: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|--|---------------------|-------|--------|---------|---------------|----------|--|----------|------|---------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 32 | 0 | 27 | 2 (7,4) | 21 | 3 (14,3) | 14 | 2 (14,3) | 64 | 3 (4,7) |
| Abkürzungen: N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

HCV-Genotyp

Tabelle 4-259: Subgruppenergebnisse (HCV-Genotyp) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV- Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | HCV-Genotyp | | | | | | | | | | | |
|---|-------------|---------|----|---------|----|---------|---|----------|---|-------|---|-------|
| | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 40 | 1 (2,5) | 13 | 1 (7,7) | 22 | 2 (9,1) | 3 | 1 (33,3) | 0 | 0 | 2 | 0 |
| Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | | | | | | | |

Kompensierte Zirrhose

Tabelle 4-260: Subgruppenergebnisse (Kompensierte Zirrhose) für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Kompensierte Zirrhose | | | |
|--|-----------------------|---------|------|---------|
| | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3)</i> | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 51 | 4 (7,8) | 22 | 1 (4,5) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | |

4.3.2.3.3.2.4 Subgruppenanalysen für UE vom Grad ≥ 3

4.3.2.3.3.2.4.1 Zusammenfassung

In keiner Population zeichnen sich hinsichtlich UE vom Grad ≥ 3 eindeutige Trends ab, die in allen Studien der jeweiligen Population bestehen und auf einer ausreichend großen Patienten- bzw. Ereigniszahl basieren.

Generell sind die Ergebnisse aufgrund der teilweise sehr geringen Patientenzahlen in den einzelnen Subgruppen mit großer Vorsicht zu interpretieren.

4.3.2.3.3.2.4.2 Ergebnistabellen**Alter und Geschlecht**

Tabelle 4-261: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|---|----------------------------------|---------|---|---------|------------|---------|----------|---------|
| | <65 Jahre/<55 Jahre ^a | | ≥ 65 Jahre/ ≥ 55 Jahre ^a | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | | | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 18 | 0 | 16 | 1 (6,3) | 19 | 0 | 15 | 1 (6,7) |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 309 | 6 (1,9) | 42 | 3 (7,1) | 167 | 3 (1,8) | 184 | 6 (3,3) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | - | - | - | - | 72 | 3 (4,2) | 15 | 0 |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 68 | 2 (2,9) | 64 | 2 (3,1) | 49 | 4 (8,2) | 83 | 0 |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 64 | 5 (7,8) | 26 | 2 (7,7) | 55 | 4 (7,3) | 35 | 3 (8,6) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | - | - | - | - | 18 | 0 | 24 | 1 (4,2) |
| <p>a: in Studie M14-867 (SURVEYOR-I) wurde aufgrund zu geringer Patientenzahl in den Subgruppen mit der Einteilung in <65/≥ 65 Jahre verzichtet und stattdessen die weitere präspezifizierte Einteilung in <55/≥ 55 Jahre herangezogen</p> <p>Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis</p> <p>„-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥ 10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt.</p> | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-262: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|-----------|---------|-----------------|-------|------------|---------|----------|---------|
| | <65 Jahre | | ≥ 65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 170 | 4 (2,4) | 27 | 0 | 93 | 1 (1,1) | 104 | 3 (2,9) |
| <i>HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2)</i> | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | - | - | - | - | 21 | 2 (9,5) | 10 | 0 |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥ 10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-263: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|-----------|---------|-----------------|----------|------------|---------|----------|----------|
| | <65 Jahre | | ≥ 65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | - | - | - | - | 93 | 2 (2,2) | 64 | 1 (1,6) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | - | - | - | - | 37 | 3 (8,1) | 27 | 1 (3,7) |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 61 | 5 (8,2) | 12 | 3 (25,0) | 52 | 4 (7,7) | 21 | 4 (19,0) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥ 10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | |

Tabelle 4-264: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|-----------|-------|-----------------|-------|------------|---------|----------|-------|
| | <65 Jahre | | ≥ 65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | - | - | - | - | 29 | 1 (3,4) | 17 | 0 |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥ 10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-265: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|---|-----------|----------|-----------------|---------|------------|---------|----------|---------|
| | <65 Jahre | | ≥ 65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6)</i> | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 58 | 6 (10,3) | 22 | 1 (4,5) | 64 | 6 (9,4) | 16 | 1 (6,3) |
| Abkürzungen: N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | | | |

Baseline HCV-RNA Level und Baseline-Fibrosestatus

Tabelle 4-266: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|---|------------------------|---------|------------------------|----------|------------------------|---------|------|-------|------|-------|-------------------|-------|
| | <6.000.000 IU/mL | | $\geq 6.000.000$ IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | | | | | | | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 21 | 1 (4,8) | 13 | 0 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 302 | 8 (2,6) | 49 | 1 (2,0) | 296 | 9 (3,0) | 22 | 0 | 30 | 0 | 0 | 0 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 70 | 2 (2,9) | 17 | 1 (5,9) | - | - | - | - | - | - | - | - |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 122 | 3 (2,5) | 10 | 1 (10,0) | - | - | - | - | - | - | - | - |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | | | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 79 | 6 (7,6) | 11 | 1 (9,1) | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |
| „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥ 10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-267: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|---|------------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|---------|----|-------|----|-------|----|-------|
| | <6.000.000 IU/mL | | $\geq 6.000.000$ IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 104 | 3 (2,9) | 93 | 1 (1,1) | 166 | 4 (2,4) | 15 | 0 | 16 | 0 | 0 | 0 |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-268: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|---|------------------------|----------|------------------------|---------|------------------------|----------|----|----------|----|-------|----|---------|
| | <6.000.000 IU/mL | | $\geq 6.000.000$ IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1)</i> | | | | | | | | | | | | |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 123 | 3 (2,4) | 34 | 0 | 122 | 3 (2,5) | 8 | 0 | 27 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3)</i> | | | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 54 | 7 (13,0) | 19 | 1 (5,3) | 15 | 2 (13,3) | 2 | 1 (50,0) | 5 | 0 | 51 | 5 (9,8) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-269: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|--|------------------------|---------|------------------------|---------|------------------------|---------|----|----------|----|-------|----|-------|
| | <6.000.000 IU/mL | | $\geq 6.000.000$ IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 53 | 5 (9,4) | 27 | 2 (7,4) | 62 | 6 (9,7) | 6 | 1 (16,7) | 12 | 0 | 0 | 0 |
| Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |

Vorbehandlungsstatus und Baseline eGFR (mL/min/1,73 m²)

Tabelle 4-270: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|---------|------------------|---------|---|----------|-------------------|---------|-----------|---------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥ 60 bis <90 | | ≥ 90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1) | | | | | | | | | | |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 219 | 5 (2,3) | 132 | 4 (3,0) | 5 | 1 (20,0) | 181 | 5 (2,8) | 165 | 3 (1,8) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 67 | 3 (4,5) | 20 | 0 | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 96 | 2 (2,1) | 36 | 2 (5,6) | 30 | 3 (10,0) | 92 | 1 (1,1) | 10 | 0 |
| HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2) | | | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 66 | 6 (9,1) | 24 | 1 (4,2) | 4 | 1 (25,0) | 45 | 3 (6,7) | 41 | 3 (7,3) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 26 | 1 (3,8) | 16 | 0 | 17 | 0 | 23 | 1 (4,3) | 2 | 0 |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-271: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|---------|------------------|-------|---|-------|-------------------|---------|-----------|---------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥ 60 bis <90 | | ≥ 90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 174 | 4 (2,3) | 23 | 0 | 8 | 0 | 111 | 1 (0,9) | 74 | 3 (4,1) |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-272: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|-------|-------------------|-------|---|---------|-------------------|---------|-----------|----------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥ 60 bis <90 | | ≥ 90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | siehe 4.3.2.3.3.1 | | n.z. | n.z. | 0 | 0 | 13 | 0 | 15 | 0 |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | siehe 4.3.2.3.3.1 | | n.z. | n.z. | 2 | 0 | 67 | 0 | 88 | 3 (3,4) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | siehe 4.3.2.3.3.1 | | n.z. | n.z. | 1 | 0 | 26 | 1 (3,8) | 32 | 3 (9,4) |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | | 1 | 1 (100) | 39 | 3 (7,7) | 29 | 4 (13,8) |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-273: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|-------|-------------------|-------|---|-------|-------------|---------|-----|-------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | | 0 | 0 | 19 | 1 (5,3) | 26 | 0 |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-274: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|---|----------------------|----------|------------------|---------|---|-------|-------------|-------|------|-------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 50 | 5 (10,0) | 30 | 2 (6,7) | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

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

Geografische Region und NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten

Tabelle 4-275: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|---------|--------|----------|-------------------|---------|--|----------|------|---------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1) | | | | | | | | | | |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 70 | 1 (1,4) | 182 | 4 (2,2) | 99 | 4 (4,0) | 37 | 1 (2,7) | 294 | 8 (2,7) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 35 | 1 (2,9) | 50 | 2 (4,0) | 2 | 0 | 10 | 0 | 76 | 3 (3,9) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | | 29 | 1 (3,4) | 98 | 3 (3,1) |
| HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2) | | | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 54 | 2 (3,7) | 36 | 5 (13,9) | 0 | 0 | 19 | 1 (5,3) | 70 | 6 (8,6) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | | 10 | 1 (10,0) | 32 | 0 |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-276: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|---------|--------|-------|---------------|---------|--|---------|------|---------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 172 | 3 (1,7) | 0 | 0 | 25 | 1 (4,0) | 15 | 1 (6,7) | 165 | 3 (1,8) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-277: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|----------|--------|---------|---------------|---------|--|----------|------|----------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | | | |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 58 | 1 (1,7) | 82 | 2 (2,4) | 17 | 0 | 43 | 1 (2,3) | 112 | 2 (1,8) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 48 | 4 (8,3) | 2 | 0 | 14 | 0 | 12 | 1 (8,3) | 51 | 3 (5,9) |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 48 | 6 (12,5) | 3 | 0 | 22 | 2 (9,1) | 10 | 1 (10,0) | 62 | 7 (11,3) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-278: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|---------|--------|-------|---------------|-------|--|-------|------|-------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 34 | 1 (2,9) | 0 | 0 | 12 | 0 | - | - | - | - |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥ 10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-279: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|--|---------------------|---------|--------|---------|---------------|----------|--|----------|------|---------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 32 | 1 (3,1) | 27 | 2 (7,4) | 21 | 4 (19,0) | 14 | 2 (14,3) | 64 | 5 (7,8) |
| Abkürzungen: N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

HCV-Genotyp

Tabelle 4-280: Subgruppenergebnisse (HCV-Genotyp) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV- Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | HCV-Genotyp | | | | | | | | | | | |
|---|-------------|---------|----|----------|----|---------|---|----------|---|-------|---|-------|
| | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 40 | 2 (5,0) | 13 | 2 (15,4) | 22 | 2 (9,1) | 3 | 1 (33,3) | 0 | 0 | 2 | 0 |
| Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | | | | | | | |

Kompensierte Zirrhose

Tabelle 4-281: Subgruppenergebnisse (Kompensierte Zirrhose) für UE vom Grad ≥ 3 aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Kompensierte Zirrhose | | | |
|--|-----------------------|---------|------|----------|
| | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3)</i> | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 51 | 5 (9,8) | 22 | 3 (13,6) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | |

4.3.2.3.3.2.5 Subgruppenanalysen für Therapieabbrüche aufgrund UE

4.3.2.3.3.2.5.1 Zusammenfassung

Insgesamt traten kaum Therapieabbrüche aufgrund UE auf.

Entsprechend zeichnet sich hier in keiner Population ein eindeutiger Trend ab, der in allen Studien der jeweiligen Population besteht und auf einer ausreichend großen Patientenzahl bzw. Ereigniszahl basiert.

Generell sind die Ergebnisse aufgrund der teilweise sehr geringen Patientenzahlen in den einzelnen Subgruppen mit großer Vorsicht zu interpretieren.

4.3.2.3.3.2.5.2 Ergebnistabellen**Alter und Geschlecht**

Tabelle 4-282: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Therapieabbrüche aufgrund UE aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | | |
|---|----------------------------------|-------|----------------------------------|---------|------------|-------|----------|---------|--|
| | <65 Jahre/<55 Jahre ^a | | ≥65 Jahre/≥55 Jahre ^a | | Männlich | | Weiblich | | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | |
| HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1) | | | | | | | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 18 | 0 | 16 | 1 (6,3) | 19 | 0 | 15 | 1 (6,7) | |
| HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2) | | | | | | | | | |
| M15-594 (CERTAIN-I) | - | - | - | - | 18 | 0 | 24 | 1 (4,2) | |
| a: in Studie M14-867 (SURVEYOR-I) wurde aufgrund zu geringer Patientenzahl in den Subgruppen mit der Einteilung in <65/≥65 Jahre verzichtet und stattdessen die weitere präspezifizierte Einteilung in <55/≥55 Jahre herangezogen Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | | |

Tabelle 4-283: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Therapieabbrüche aufgrund UE aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | | |
|---|-----------|---------|-----------|-------|------------|---------|----------|-------|--|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 58 | 1 (1,7) | 22 | 0 | 64 | 1 (1,6) | 16 | 0 | |
| Abkürzungen: N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | | | | |

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

Baseline HCV-RNA Level und Baseline-Fibrosestatus

Tabelle 4-284: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Therapieabbrüche aufgrund UE aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|---|------------------------|---------|------------------|-------|------------------------|-------|----|-------|----|-------|----|-------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | | | | | | | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 21 | 1 (4,8) | 13 | 0 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-285: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Therapieabbrüche aufgrund UE aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|--|------------------------|-------|------------------|---------|------------------------|---------|----|-------|----|-------|----|-------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6)</i> | | | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 53 | 0 | 27 | 1 (3,7) | 62 | 1 (1,6) | 6 | 0 | 12 | 0 | 0 | 0 |
| Abkürzungen: ; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |

Vorbehandlungsstatus und Baseline eGFR (mL/min/1,73 m²)

Tabelle 4-286: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Therapieabbrüche aufgrund UE aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|---------|------------------|-------|---|-------|-------------|---------|-----|-------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | | | | | | | | |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 26 | 1 (3,8) | 16 | 0 | 17 | 0 | 23 | 1 (4,3) | 2 | 0 |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-287: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Therapieabbrüche aufgrund UE aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|---|----------------------|---------|------------------|-------|---|-------|-------------|-------|------|-------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6)</i> | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 50 | 1 (2,0) | 30 | 0 | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

Geografische Region und NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten

Tabelle 4-288: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Therapieabbrüche aufgrund UE aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|-------|--------|-------|-------------------|-------|--|-------|------|---------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | | | | | | | | |
| M15-594 (CERTAIN-I) | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | | 10 | 0 | 32 | 1 (3,1) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-289: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Therapieabbrüche aufgrund UE aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|--|---------------------|-------|--------|-------|---------------|---------|--|-------|------|---------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6)</i> | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 32 | 0 | 27 | 0 | 21 | 1 (4,8) | 14 | 0 | 64 | 1 (1,6) |
| Abkürzungen: N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

HCV-Genotyp

Tabelle 4-290: Subgruppenergebnisse (HCV-Genotyp) für Therapieabbrüche aufgrund UE aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV- Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | HCV-Genotyp | | | | | | | | | | | |
|---|-------------|-------|----|---------|----|-------|---|-------|---|-------|---|-------|
| | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 40 | 0 | 13 | 1 (7,7) | 22 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | | | | | | | |

4.3.2.3.3.2.6 Subgruppenanalysen für Hautausschlag

4.3.2.3.3.2.6.1 Zusammenfassung

Insgesamt traten wenige Hautausschläge auf.

In keiner Population zeichnen sich hinsichtlich Hautausschlägen eindeutige Trends ab, die in allen Studien der jeweiligen Population bestehen und auf einer ausreichend großen Patienten- bzw. Ereigniszahl basieren.

Generell sind die Ergebnisse aufgrund der teilweise sehr geringen Patientenzahlen in den einzelnen Subgruppen mit großer Vorsicht zu interpretieren.

4.3.2.3.3.2.6.2 Ergebnistabellen**Alter und Geschlecht**

Tabelle 4-291: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Hautausschlag aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (ITT-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|-----------|---------|-----------|---------|------------|---------|----------|---------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | | | | | |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 309 | 5 (1,6) | 42 | 1 (2,4) | 167 | 3 (1,8) | 184 | 3 (1,6) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | - | - | - | - | 72 | 3 (4,2) | 15 | 1 (6,7) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 68 | 2 (2,9) | 64 | 1 (1,6) | 49 | 0 | 83 | 3 (3,6) |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 64 | 2 (3,1) | 26 | 1 (3,8) | 55 | 1 (1,8) | 35 | 2 (5,7) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | - | - | - | - | 18 | 1 (5,6) | 24 | 1 (4,2) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-292: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Hautausschlag aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|-----------|---------|-----------|-------|------------|---------|----------|---------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | - | - | - | - | 93 | 1 (1,1) | 64 | 0 |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | - | - | - | - | 37 | 1 (2,7) | 27 | 2 (7,4) |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 61 | 1 (1,6) | 12 | 0 | 52 | 1 (1,9) | 21 | 0 |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | |

Tabelle 4-293: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Hautausschlag aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|-----------|-------|-----------|-------|------------|---------|----------|-------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | - | - | - | - | 29 | 1 (3,4) | 17 | 0 |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-294: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Hautausschlag aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|---|-----------|---------|-----------|---------|------------|---------|----------|---------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 58 | 2 (3,4) | 22 | 2 (9,1) | 64 | 3 (4,7) | 16 | 1 (6,3) |
| Abkürzungen: N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | | | |

Baseline HCV-RNA Level und Baseline-Fibrosestatus

Tabelle 4-295: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Hautausschlag aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|---|------------------------|---------|------------------|----------|------------------------|---------|------|-------|------|-------|-------------------|-------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1) | | | | | | | | | | | | |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 302 | 6 (2,0) | 49 | 0 | 296 | 6 (2,0) | 22 | 0 | 30 | 0 | 0 | 0 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 70 | 2 (2,9) | 17 | 2 (11,8) | - | - | - | - | - | - | - | - |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 122 | 3 (2,5) | 10 | 0 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2) | | | | | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 79 | 3 (3,8) | 11 | 0 | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |
| „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-296: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Hautausschlag aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|---|------------------------|---------|------------------|-------|------------------------|-------|----|-------|----|---------|----|---------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1)</i> | | | | | | | | | | | | |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 123 | 1 (0,8) | 34 | 0 | 122 | 0 | 8 | 0 | 27 | 1 (3,7) | 0 | 0 |
| <i>Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3)</i> | | | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 54 | 1 (1,9) | 19 | 0 | 15 | 0 | 2 | 0 | 5 | 0 | 51 | 1 (2,0) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-297: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Hautausschlag aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|--|------------------------|---------|------------------|---------|------------------------|---------|----|----------|----|---------|----|-------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6)</i> | | | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 53 | 3 (5,7) | 27 | 1 (3,7) | 62 | 2 (3,2) | 6 | 1 (16,7) | 12 | 1 (8,3) | 0 | 0 |
| Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |

Vorbehandlungsstatus und Baseline eGFR (mL/min/1,73 m²)

Tabelle 4-298: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Hautausschlag aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|---------|------------------|---------|---|---------|-------------|---------|------|---------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | | | | | | | |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 219 | 5 (2,3) | 132 | 1 (0,8) | 5 | 0 | 181 | 3 (1,7) | 165 | 3 (1,8) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 67 | 4 (6,0) | 20 | 0 | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 96 | 3 (3,1) | 36 | 0 | 30 | 1 (3,3) | 92 | 2 (2,2) | 10 | 0 |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 66 | 3 (4,5) | 24 | 0 | 4 | 0 | 45 | 1 (2,2) | 41 | 2 (4,9) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 26 | 1 (3,8) | 16 | 1 (6,3) | 17 | 0 | 23 | 2 (8,7) | 2 | 0 |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-299: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Hautausschlag aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|-------|-------------------|-------|---|-------|-------------|---------|-----|---------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | | | |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | siehe 4.3.2.3.3.1 | | n.z. | | 2 | 0 | 67 | 0 | 88 | 1 (1,1) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | siehe 4.3.2.3.3.1 | | n.z. | | 1 | 0 | 26 | 1 (3,8) | 32 | 2 (6,3) |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | | 1 | 0 | 39 | 1 (2,6) | 29 | 0 |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-300: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Hautausschlag aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|-------|-------------------|-------|---|-------|-------------|-------|-----|---------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | | 0 | 0 | 19 | 0 | 26 | 1 (3,8) |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-301: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Hautausschlag aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|---|----------------------|---------|------------------|---------|---|-------|-------------|-------|------|-------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 50 | 3 (6,0) | 30 | 1 (3,3) | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

Geografische Region und NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten

Tabelle 4-302: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Hautausschlag aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|---------|--------|---------|-------------------|---------|--|----------|------|---------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1) | | | | | | | | | | |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 70 | 0 | 182 | 3 (1,6) | 99 | 3 (3,0) | 37 | 0 | 294 | 6 (2,0) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 35 | 0 | 50 | 4 (8,0) | 2 | 0 | 10 | 0 | 76 | 4 (5,3) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | | 29 | 1 (3,4) | 98 | 1 (1,0) |
| HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2) | | | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 54 | 2 (3,7) | 36 | 1 (2,8) | 0 | 0 | 19 | 2 (10,5) | 70 | 1 (1,4) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | | 10 | 0 | 32 | 2 (6,3) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-303: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Hautausschlag aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|---------|--------|---------|---------------|---------|--|----------|------|---------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | | | |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 58 | 0 | 82 | 1 (1,2) | 17 | 0 | 43 | 1 (2,3) | 112 | 0 |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 48 | 2 (4,2) | 2 | 0 | 14 | 1 (7,1) | 12 | 0 | 51 | 3 (5,9) |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 48 | 1 (2,1) | 3 | 0 | 22 | 0 | 10 | 1 (10,0) | 62 | 0 |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-304: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Hautausschlag aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|-------|--------|-------|---------------|---------|--|-------|------|-------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 34 | 0 | 0 | 0 | 12 | 1 (8,3) | - | - | - | - |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥ 10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-305: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Hautausschlag aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|--|---------------------|---------|--------|---------|---------------|---------|--|---------|------|---------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 32 | 1 (3,1) | 27 | 1 (3,7) | 21 | 2 (9,5) | 14 | 1 (7,1) | 64 | 2 (3,1) |
| Abkürzungen: N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

HCV-Genotyp

Tabelle 4-306: Subgruppenergebnisse (HCV-Genotyp) für Hautausschlag aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV- Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | HCV-Genotyp | | | | | | | | | | | |
|---|-------------|---------|----|---------|----|---------|---|-------|---|-------|---|-------|
| | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 40 | 2 (5,0) | 13 | 1 (7,7) | 22 | 1 (4,5) | 3 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | | | | | | | |

Kompensierte Zirrhose

Tabelle 4-307: Subgruppenergebnisse (Kompensierte Zirrhose) für Hautausschlag aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Kompensierte Zirrhose | | | |
|--|-----------------------|---------|------|-------|
| | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3)</i> | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 51 | 1 (2,0) | 22 | 0 |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | |

4.3.2.3.3.2.7 Subgruppenanalysen für Pruritus

4.3.2.3.3.2.7.1 Zusammenfassung

In keiner Population zeichnen sich hinsichtlich Pruritus eindeutige Trends ab, die in allen Studien der jeweiligen Population bestehen und auf einer ausreichend großen Patienten- bzw. Ereigniszahl basieren.

Generell sind die Ergebnisse aufgrund der teilweise sehr geringen Patientenzahlen in den einzelnen Subgruppen mit großer Vorsicht zu interpretieren.

4.3.2.3.3.2.7.2 Ergebnistabellen**Alter und Geschlecht**

Tabelle 4-308: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|----------------------------------|----------|----------------------------------|----------|------------|---------|----------|----------|
| | <65 Jahre/<55 Jahre ^a | | ≥65 Jahre/≥55 Jahre ^a | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | | | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 18 | 1 (5,6) | 16 | 0 | 19 | 0 | 15 | 1 (6,7) |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 309 | 17 (5,5) | 42 | 3 (7,1) | 167 | 4 (2,4) | 184 | 16 (8,7) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | - | - | - | - | 72 | 0 | 15 | 1 (6,7) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 68 | 3 (4,4) | 64 | 5 (7,8) | 49 | 2 (4,1) | 83 | 6 (7,2) |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 64 | 5 (7,8) | 26 | 5 (19,2) | 55 | 1 (1,8) | 35 | 9 (25,7) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | - | - | - | - | 18 | 0 | 24 | 2 (8,3) |
| <p>a: in Studie M14-867 (SURVEYOR-I) wurde aufgrund zu geringer Patientenzahl in den Subgruppen mit der Einteilung in <65/≥65 Jahre verzichtet und stattdessen die weitere präspezifizierte Einteilung in <55/≥55 Jahre herangezogen</p> <p>Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis</p> <p>„-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt.</p> | | | | | | | | |

Tabelle 4-309: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|-----------|---------|-----------|---------|------------|---------|----------|----------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 170 | 2 (1,2) | 27 | 2 (7,4) | 93 | 3 (3,2) | 104 | 1 (1,0) |
| <i>HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2)</i> | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | - | - | - | - | 21 | 0 | 10 | 1 (10,0) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-310: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|-----------|---------|-----------|-------|------------|---------|----------|---------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | - | - | - | - | 15 | 1 (6,7) | 14 | 0 |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | - | - | - | - | 93 | 1 (1,1) | 64 | 3 (4,7) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | - | - | - | - | 37 | 1 (2,7) | 27 | 1 (3,7) |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 61 | 1 (1,6) | 12 | 0 | 52 | 1 (1,9) | 21 | 0 |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | |

Tabelle 4-311: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|-----------|-------|-----------|-------|------------|---------|----------|-------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | - | - | - | - | 29 | 1 (3,4) | 17 | 0 |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | |

Tabelle 4-312: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|---|-----------|----------|-----------|----------|------------|----------|----------|----------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6)</i> | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 58 | 7 (12,1) | 22 | 3 (13,6) | 64 | 8 (12,5) | 16 | 2 (12,5) |
| Abkürzungen: N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | | | |

Baseline HCV-RNA Level und Baseline-Fibrosestatus

Tabelle 4-313: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|---|------------------------|----------|------------------|----------|------------------------|----------|------|----------|------|----------|-------------------|-------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | | | | | | | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 21 | 0 | 13 | 1 (7,7) | - | - | - | - | - | - | - | - |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 302 | 20 (6,6) | 49 | 0 | 296 | 14 (4,7) | 22 | 3 (13,6) | 30 | 3 (10,0) | 0 | 0 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 70 | 1 (1,4) | 17 | 0 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 122 | 8 (6,6) | 10 | 0 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | | | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 79 | 8 (10,1) | 11 | 2 (18,2) | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |
| „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-314: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|--|------------------------|---------|------------------|---------|------------------------|---------|----|-------|----|-------|----|-------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 104 | 3 (2,9) | 93 | 1 (1,1) | 166 | 4 (2,4) | 15 | 0 | 16 | 0 | 0 | 0 |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit (International Unit); N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-315: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|---|------------------------|---------|------------------|-------|------------------------|---------|----|-------|----|-------|----|---------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1)</i> | | | | | | | | | | | | |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 123 | 4 (3,3) | 34 | 0 | 122 | 4 (3,3) | 8 | 0 | 27 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3)</i> | | | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 54 | 1 (1,9) | 19 | 0 | 15 | 0 | 2 | 0 | 5 | 0 | 51 | 1 (2,0) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-316: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|--|------------------------|----------|------------------|----------|------------------------|-----------|----|-------|----|-------|----|-------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 53 | 7 (13,2) | 27 | 3 (11,1) | 62 | 10 (16,1) | 6 | 0 | 12 | 0 | 0 | 0 |
| Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |

Vorbehandlungsstatus und Baseline eGFR (mL/min/1,73 m²)

Tabelle 4-317: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|----------|------------------|----------|---|----------|-------------|----------|------|---------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1) | | | | | | | | | | |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 219 | 10 (4,6) | 132 | 10 (7,6) | 5 | 0 | 181 | 11 (6,1) | 165 | 9 (5,5) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 67 | 1 (1,5) | 20 | 0 | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 96 | 3 (3,1) | 36 | 5 (13,9) | 30 | 1 (3,3) | 92 | 7 (7,6) | 10 | 0 |
| HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2) | | | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 66 | 7 (10,6) | 24 | 3 (12,5) | 4 | 1 (25,0) | 45 | 6 (13,3) | 41 | 3 (7,3) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 26 | 2 (7,7) | 16 | 0 | 17 | 2 (11,8) | 23 | 0 | 2 | 0 |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-318: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|---------|------------------|---------|---|-------|-------------|---------|-----|-------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 174 | 3 (1,7) | 23 | 1 (4,3) | 8 | 0 | 111 | 4 (3,6) | 74 | 0 |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-319: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|-------|-------------------|-------|---|-------|-------------|---------|-----|---------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | siehe 4.3.2.3.3.1 | | n.z. | n.z. | 0 | 0 | 13 | 0 | 15 | 0 |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | siehe 4.3.2.3.3.1 | | n.z. | n.z. | 2 | 0 | 67 | 3 (4,5) | 88 | 1 (1,1) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | siehe 4.3.2.3.3.1 | | n.z. | n.z. | 1 | 0 | 26 | 1 (3,8) | 32 | 1 (3,1) |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | | 1 | 0 | 39 | 1 (2,6) | 29 | 0 |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-320: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|-------|-------------------|-------|---|-------|-------------|---------|-----|-------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | | 0 | 0 | 19 | 1 (5,3) | 26 | 0 |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-321: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|---|----------------------|----------|------------------|----------|---|-------|-------------|-------|------|-------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 50 | 7 (14,0) | 30 | 3 (10,0) | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

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

Geografische Region und NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten

Tabelle 4-322: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|---------|--------|----------|-------------------|---------|--|----------|------|----------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1) | | | | | | | | | | |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 70 | 3 (4,3) | 182 | 9 (4,9) | 99 | 8 (8,1) | 37 | 2 (5,4) | 294 | 16 (5,4) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 35 | 0 | 50 | 1 (2,0) | 2 | 0 | 10 | 0 | 76 | 1 (1,3) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | | 29 | 1 (3,4) | 98 | 7 (7,1) |
| HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2) | | | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 54 | 4 (7,4) | 36 | 6 (16,7) | 0 | 0 | 19 | 2 (10,5) | 70 | 8 (11,4) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | | 10 | 1 (10,0) | 32 | 1 (3,1) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-323: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|---------|--------|-------|---------------|---------|--|---------|------|---------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 172 | 3 (1,7) | 0 | 0 | 25 | 1 (4,0) | 15 | 1 (6,7) | 165 | 3 (1,8) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-324: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|---------|--------|---------|---------------|---------|--|---------|------|---------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | - | - | - | - | - | - | 12 | 1 (8,3) | 17 | 0 |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 58 | 2 (3,4) | 82 | 2 (2,4) | 17 | 0 | 43 | 1 (2,3) | 112 | 3 (2,7) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 48 | 1 (2,1) | 2 | 0 | 14 | 1 (7,1) | 12 | 0 | 51 | 2 (3,9) |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 48 | 1 (2,1) | 3 | 0 | 22 | 0 | 10 | 0 | 62 | 1 (1,6) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥ 10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-325: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|---------|--------|-------|---------------|-------|--|-------|------|-------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 34 | 1 (2,9) | 0 | 0 | 12 | 0 | - | - | - | - |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥ 10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-326: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|--|---------------------|----------|--------|----------|---------------|---------|--|---------|------|----------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 32 | 5 (15,6) | 27 | 4 (14,8) | 21 | 1 (4,8) | 14 | 1 (7,1) | 64 | 8 (12,5) |
| Abkürzungen: N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

HCV-Genotyp

Tabelle 4-327: Subgruppenergebnisse (HCV-Genotyp) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV- Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | HCV-Genotyp | | | | | | | | | | | |
|---|-------------|----------|----|---------|----|----------|---|-------|---|-------|---|-------|
| | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 40 | 5 (12,5) | 13 | 1 (7,7) | 22 | 4 (18,2) | 3 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | | | | | | | |

Kompensierte Zirrhose

Tabelle 4-328: Subgruppenergebnisse (Kompensierte Zirrhose) für Pruritus aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Kompensierte Zirrhose | | | |
|--|-----------------------|---------|------|-------|
| | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3)</i> | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 51 | 1 (2,0) | 22 | 0 |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | |

4.3.2.3.3.2.8 Subgruppenanalysen für Anämien

4.3.2.3.3.2.8.1 Zusammenfassung

Insgesamt traten kaum Anämien auf.

Entsprechend zeichnet sich hier in keiner Population ein eindeutiger Trend ab, der in allen Studien der jeweiligen Population besteht und auf einer ausreichend großen Patientenzahl bzw. Ereigniszahl basiert.

Generell sind die Ergebnisse aufgrund der teilweise sehr geringen Patientenzahlen in den einzelnen Subgruppen mit großer Vorsicht zu interpretieren.

4.3.2.3.3.2.8.2 Ergebnistabellen**Alter und Geschlecht**

Tabelle 4-329: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Anämien aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|-----------|---------|-----------|-------|------------|---------|----------|---------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | | | | | |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | - | - | - | - | 72 | 1 (1,4) | 15 | 0 |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 68 | 1 (1,5) | 64 | 0 | 49 | 0 | 83 | 1 (1,2) |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 64 | 2 (3,1) | 26 | 0 | 55 | 2 (3,6) | 35 | 0 |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | |

Tabelle 4-330: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Anämien aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|-----------|---------|-----------|-------|------------|-------|----------|---------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | - | - | - | - | 93 | 0 | 64 | 1 (1,6) |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 61 | 1 (1,6) | 12 | 0 | 52 | 0 | 21 | 1 (4,8) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | |

Tabelle 4-331: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Anämien aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|-----------|-------|-----------|-------|------------|-------|----------|---------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | - | - | - | - | 29 | 0 | 17 | 1 (5,9) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-332: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Anämien aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|---|-----------|---------|-----------|-------|------------|---------|----------|-------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 58 | 1 (1,7) | 22 | 0 | 64 | 1 (1,6) | 16 | 0 |
| Abkürzungen: N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | | | |

Baseline HCV-RNA Level und Baseline-Fibrosestatus

Tabelle 4-333: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Anämien aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|---|------------------------|---------|------------------|---------|------------------------|-------|------|-------|------|-------|-------------------|-------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1) | | | | | | | | | | | | |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 70 | 0 | 17 | 1 (5,9) | - | - | - | - | - | - | - | - |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 122 | 1 (0,8) | 10 | 0 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2) | | | | | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 79 | 1 (1,3) | 11 | 1 (9,1) | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |
| „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-334: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Anämien aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|---|------------------------|---------|------------------|-------|------------------------|---------|----|-------|----|-------|----|-------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | | | | | |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 123 | 1 (0,8) | 34 | 0 | 122 | 1 (0,8) | 8 | 0 | 27 | 0 | 0 | 0 |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 54 | 1 (1,9) | 19 | 0 | 15 | 1 (6,7) | 2 | 0 | 5 | 0 | 51 | 0 |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-335: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Anämien aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|--|------------------------|-------|------------------|---------|------------------------|---------|----|-------|----|-------|----|-------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 53 | 0 | 27 | 1 (3,7) | 62 | 1 (1,6) | 6 | 0 | 12 | 0 | 0 | 0 |
| Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |

Vorbehandlungsstatus und Baseline eGFR (mL/min/1,73 m²)

Tabelle 4-336: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Anämien aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|---------|------------------|---------|---|-------|-------------|---------|------|----------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | | | | | | | |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 67 | 1 (1,5) | 20 | 0 | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 96 | 0 | 36 | 1 (2,8) | 30 | 0 | 92 | 0 | 10 | 1 (10,0) |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 66 | 2 (3,0) | 24 | 0 | 4 | 0 | 45 | 1 (2,2) | 41 | 1 (2,4) |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-337: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Anämien aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|-------|-------------------|-------|---|---------|-------------|---------|-----|-------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | | | |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | siehe 4.3.2.3.3.1 | | n.z. | | 2 | 0 | 67 | 1 (1,5) | 88 | 0 |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | n.z. | | siehe 4.3.2.3.3.1 | | 1 | 1 (100) | 39 | 0 | 29 | 0 |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-338: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Anämien aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|-------|-------------------|-------|---|-------|-------------|-------|-----|---------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | n.z. | | siehe 4.3.2.3.3.1 | | 0 | 0 | 19 | 0 | 26 | 1 (3,8) |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-339: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Anämien aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|---|----------------------|---------|------------------|-------|---|-------|-------------|-------|------|-------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 50 | 1 (2,0) | 30 | 0 | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

Geografische Region und NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten

Tabelle 4-340: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Anämien aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|---------|--------|---------|-------------------|-------|--|---------|------|---------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1) | | | | | | | | | | |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 35 | 1 (2,9) | 50 | 0 | 2 | 0 | 10 | 0 | 76 | 1 (1,3) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | | 29 | 0 | 98 | 1 (1,0) |
| HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2) | | | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 54 | 1 (1,9) | 36 | 1 (2,8) | 0 | 0 | 19 | 1 (5,3) | 70 | 1 (1,4) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-341: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Anämien aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|---------|--------|---------|---------------|-------|--|-------|------|---------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | | | |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 58 | 0 | 82 | 1 (1,2) | 17 | 0 | 43 | 0 | 112 | 1 (0,9) |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 48 | 1 (2,1) | 3 | 0 | 22 | 0 | 10 | 0 | 62 | 1 (1,6) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-342: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Anämien aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|---------|--------|-------|---------------|-------|--|-------|------|-------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 34 | 1 (2,9) | 0 | 0 | 12 | 0 | - | - | - | - |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥ 10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-343: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Anämien aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|--|---------------------|-------|--------|---------|---------------|-------|--|-------|------|---------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 32 | 0 | 27 | 1 (3,7) | 21 | 0 | 14 | 0 | 64 | 1 (1,6) |
| Abkürzungen: N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

HCV-Genotyp

Tabelle 4-344: Subgruppenergebnisse (HCV-Genotyp) für Anämien aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV- Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | HCV-Genotyp | | | | | | | | | | | |
|---|-------------|-------|----|-------|----|---------|---|-------|---|-------|---|-------|
| | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 40 | 0 | 13 | 0 | 22 | 1 (4,5) | 3 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | | | | | | | |

Kompensierte Zirrhose

Tabelle 4-345: Subgruppenergebnisse (Kompensierte Zirrhose) für Anämien aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Kompensierte Zirrhose | | | |
|--|-----------------------|-------|------|---------|
| | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3)</i> | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 51 | 0 | 22 | 1 (4,5) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | |

4.3.2.3.3.2.9 Subgruppenanalysen für Schlaflosigkeit

4.3.2.3.3.2.9.1 Zusammenfassung

Insgesamt traten wenige Schlaflosigkeits-Ereignisse auf.

In keiner Population zeichnen sich hier eindeutige Trends ab, die in allen Studien der jeweiligen Population bestehen und auf einer ausreichend großen Patienten- bzw. Ereigniszahl basieren.

Generell sind die Ergebnisse aufgrund der teilweise sehr geringen Patientenzahlen in den einzelnen Subgruppen mit großer Vorsicht zu interpretieren.

4.3.2.3.3.2.9.2 Ergebnistabellen**Alter und Geschlecht**

Tabelle 4-346: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|----------------------------------|----------|----------------------------------|---------|------------|---------|----------|----------|
| | <65 Jahre/<55 Jahre ^a | | ≥65 Jahre/≥55 Jahre ^a | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | | | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 18 | 1 (5,6) | 16 | 1 (6,3) | 19 | 0 | 15 | 2 (13,3) |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 309 | 18 (5,8) | 42 | 3 (7,1) | 167 | 6 (3,6) | 184 | 15 (8,2) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | - | - | - | - | 72 | 2 (2,8) | 15 | 0 |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 68 | 1 (1,5) | 64 | 1 (1,6) | 49 | 1 (2,0) | 83 | 1 (1,2) |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 64 | 2 (3,1) | 26 | 0 | 55 | 1 (1,8) | 35 | 1 (2,9) |
| <p>a: in Studie M14-867 (SURVEYOR-I) wurde aufgrund zu geringer Patientenzahl in den Subgruppen mit der Einteilung in <65/≥65 Jahre verzichtet und stattdessen die weitere präspezifizierte Einteilung in <55/≥55 Jahre herangezogen</p> <p>Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis</p> <p>„-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt.</p> | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-347: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|-----------|---------|-----------|-------|------------|---------|----------|----------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 170 | 4 (2,4) | 27 | 0 | 93 | 3 (3,2) | 104 | 1 (1,0) |
| <i>HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2)</i> | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | - | - | - | - | 21 | 0 | 10 | 1 (10,0) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-348: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|-----------|---------|-----------|-------|------------|---------|----------|----------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | - | - | - | - | 15 | 0 | 14 | 3 (21,4) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | - | - | - | - | 37 | 1 (2,7) | 27 | 0 |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 61 | 3 (4,9) | 12 | 0 | 52 | 3 (5,8) | 21 | 0 |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | |

Tabelle 4-349: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|-----------|-------|-----------|-------|------------|-------|----------|----------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | - | - | - | - | 29 | 0 | 17 | 2 (11,8) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-350: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|---|-----------|---------|-----------|---------|------------|---------|----------|-------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6)</i> | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 58 | 4 (6,9) | 22 | 2 (9,1) | 64 | 6 (9,4) | 16 | 0 |
| Abkürzungen: N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | | | |

Baseline HCV-RNA Level und Baseline-Fibrosestatus

Tabelle 4-351: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|---|------------------------|----------|------------------|----------|------------------------|----------|------|-------|------|---------|-------------------|-------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | | | | | | | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 21 | 2 (9,5) | 13 | 0 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 302 | 15 (5,0) | 49 | 6 (12,2) | 296 | 20 (6,8) | 22 | 0 | 30 | 1 (3,3) | 0 | 0 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 70 | 2 (2,9) | 17 | 0 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 122 | 2 (1,6) | 10 | 0 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | | | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 79 | 2 (2,5) | 11 | 0 | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |
| „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-352: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|---|------------------------|-------|------------------|---------|------------------------|---------|----|---------|----|-------|----|-------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 104 | 0 | 93 | 4 (4,3) | 165 | 3 (1,8) | 15 | 1 (6,7) | 16 | 0 | 0 | 0 |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-353: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|---|------------------------|---------|------------------|---------|------------------------|-------|----|-------|----|-------|----|---------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3)</i> | | | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 54 | 2 (3,7) | 19 | 1 (5,3) | 15 | 0 | 2 | 0 | 5 | 0 | 51 | 3 (5,9) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-354: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|--|------------------------|---------|------------------|---------|------------------------|---------|----|----------|----|-------|----|-------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 53 | 4 (7,5) | 27 | 2 (7,4) | 62 | 5 (8,1) | 6 | 1 (16,7) | 12 | 0 | 0 | 0 |
| Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |

Vorbehandlungsstatus und Baseline eGFR (mL/min/1,73 m²)

Tabelle 4-355: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|----------|------------------|---------|---|---------|-------------|----------|------|---------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1) | | | | | | | | | | |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 219 | 13 (5,9) | 132 | 8 (6,1) | 5 | 0 | 181 | 13 (7,2) | 165 | 8 (4,8) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 67 | 2 (3,0) | 20 | 0 | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 96 | 0 | 36 | 2 (5,6) | 30 | 1 (3,3) | 92 | 1 (1,1) | 10 | 0 |
| HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2) | | | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 66 | 2 (3,0) | 24 | 0 | 4 | 0 | 45 | 0 | 41 | 2 (4,9) |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-356: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|---------|------------------|---------|---|-------|-------------|---------|------|---------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 174 | 3 (1,7) | 23 | 1 (4,3) | 8 | 0 | 111 | 2 (1,8) | 74 | 2 (2,7) |
| M15-828 (CERTAIN-II) | 75 | 0 | 15 | 0 | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-357: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|-------|-------------------|-------|---|-------|-------------|----------|-----|---------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1)</i> | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | siehe 4.3.2.3.3.1 | | n.z. | n.z. | 0 | 0 | 13 | 2 (15,4) | 15 | 1 (6,7) |
| <i>Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2)</i> | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | siehe 4.3.2.3.3.1 | | n.z. | n.z. | 1 | 0 | 26 | 1 (3,8) | 32 | 0 |
| <i>Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3)</i> | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | | 1 | 0 | 39 | 1 (2,6) | 29 | 2 (6,9) |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-358: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|-------|-------------------|-------|---|-------|-------------|-------|-----|---------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | | 0 | 0 | 19 | 0 | 26 | 2 (7,7) |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-359: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|---|----------------------|----------|------------------|---------|---|-------|-------------|-------|------|-------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 50 | 5 (10,0) | 30 | 1 (3,3) | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

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

Geografische Region und NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten

Tabelle 4-360: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|---------|--------|----------|-------------------|---------|--|----------|------|----------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1) | | | | | | | | | | |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 70 | 4 (5,7) | 182 | 10 (5,5) | 99 | 7 (7,1) | 37 | 4 (10,8) | 294 | 17 (5,8) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 35 | 0 | 50 | 2 (4,0) | 2 | 0 | 10 | 0 | 76 | 2 (2,6) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | | 29 | 0 | 98 | 2 (2,0) |
| HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2) | | | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 54 | 1 (1,9) | 36 | 1 (2,8) | 0 | 0 | 19 | 0 | 70 | 2 (2,9) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-361: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|---------|--------|-------|---------------|-------|--|-------|------|---------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 172 | 4 (2,3) | 0 | 0 | 25 | 0 | 15 | 0 | 165 | 4 (2,4) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-362: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|---------|--------|-------|---------------|-------|--|---------|------|----------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | - | - | - | - | - | - | 12 | 1 (8,3) | 17 | 2 (11,8) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 48 | 1 (2,1) | 2 | 0 | 14 | 0 | 12 | 0 | 51 | 1 (2,0) |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 48 | 3 (6,3) | 3 | 0 | 22 | 0 | 10 | 0 | 62 | 3 (4,8) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥ 10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-363: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|---------|--------|-------|---------------|---------|--|-------|------|-------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 34 | 1 (2,9) | 0 | 0 | 12 | 1 (8,3) | - | - | - | - |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥ 10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-364: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|--|---------------------|---------|--------|----------|---------------|---------|--|---------|------|---------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 32 | 2 (6,3) | 27 | 3 (11,1) | 21 | 1 (4,8) | 14 | 1 (7,1) | 64 | 4 (6,3) |
| Abkürzungen: N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

HCV-Genotyp

Tabelle 4-365: Subgruppenergebnisse (HCV-Genotyp) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV- Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | HCV-Genotyp | | | | | | | | | | | |
|---|-------------|---------|----|---------|----|----------|---|-------|---|-------|---|-------|
| | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 40 | 2 (5,0) | 13 | 1 (7,7) | 22 | 3 (13,6) | 3 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | | | | | | | |

Kompensierte Zirrhose

Tabelle 4-366: Subgruppenergebnisse (Kompensierte Zirrhose) für Schlaflosigkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Kompensierte Zirrhose | | | |
|--|-----------------------|---------|------|-------|
| | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3)</i> | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 51 | 3 (5,9) | 22 | 0 |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | |

4.3.2.3.3.2.10 Subgruppenanalysen für Müdigkeit (Fatigue)

4.3.2.3.3.2.10.1 Zusammenfassung

In keiner Population zeichnen sich hinsichtlich Müdigkeit (Fatigue) eindeutige Trends ab, die in allen Studien der jeweiligen Population bestehen und auf einer ausreichend großen Patienten- bzw. Ereigniszahl basieren.

Generell sind die Ergebnisse aufgrund der teilweise sehr geringen Patientenzahlen in den einzelnen Subgruppen mit großer Vorsicht zu interpretieren.

4.3.2.3.3.2.10.2 Ergebnistabellen**Alter und Geschlecht**

Tabelle 4-367: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|----------------------------------|-----------|----------------------------------|----------|------------|-----------|----------|----------|
| | <65 Jahre/<55 Jahre ^a | | ≥65 Jahre/≥55 Jahre ^a | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | | | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 18 | 4 (22,2) | 16 | 2 (12,5) | 19 | 2 (10,5) | 15 | 4 (26,7) |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 309 | 29 (9,4) | 42 | 2 (4,8) | 167 | 14 (8,4) | 184 | 17 (9,2) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | - | - | - | - | 72 | 11 (15,3) | 15 | 0 |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 64 | 13 (20,3) | 26 | 4 (15,4) | 55 | 13 (23,6) | 35 | 4 (11,4) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | - | - | - | - | 18 | 1 (5,6) | 24 | 0 |
| <p>a: in Studie M14-867 (SURVEYOR-I) wurde aufgrund zu geringer Patientenzahl in den Subgruppen mit der Einteilung in <65/≥65 Jahre verzichtet und stattdessen die weitere präspezifizierte Einteilung in <55/≥55 Jahre herangezogen</p> <p>Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis</p> <p>„-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt.</p> | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-368: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|-----------|-----------|-----------|---------|------------|-----------|----------|-----------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 170 | 29 (17,1) | 27 | 2 (7,4) | 93 | 10 (10,8) | 104 | 21 (20,2) |
| <i>HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2)</i> | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | - | - | - | - | 21 | 4 (19,0) | 10 | 1 (10,0) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-369: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|-----------|-----------|-----------|----------|------------|-----------|----------|-----------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | - | - | - | - | 15 | 2 (13,3) | 14 | 4 (28,6) |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | - | - | - | - | 93 | 10 (10,8) | 64 | 10 (15,6) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | - | - | - | - | 37 | 5 (13,5) | 27 | 2 (7,4) |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 61 | 17 (27,9) | 12 | 4 (33,3) | 52 | 15 (28,8) | 21 | 6 (28,6) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | |

Tabelle 4-370: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|-----------|-------|-----------|-------|------------|----------|----------|----------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | - | - | - | - | 29 | 3 (10,3) | 17 | 7 (41,2) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-371: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|---|-----------|-----------|-----------|----------|------------|-----------|----------|----------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 58 | 12 (20,7) | 22 | 6 (27,3) | 64 | 13 (20,3) | 16 | 5 (31,3) |
| Abkürzungen: N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | | | |

Baseline HCV-RNA Level und Baseline-Fibrosestatus

Tabelle 4-372: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|---|------------------------|-----------|------------------|-----------|------------------------|----------|------|-------|------|----------|-------------------|-------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1) | | | | | | | | | | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 21 | 2 (9,5) | 13 | 4 (30,8) | - | - | - | - | - | - | - | - |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 302 | 21 (7,0) | 49 | 10 (20,4) | 296 | 26 (8,8) | 22 | 0 | 30 | 3 (10,0) | 0 | 0 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 70 | 10 (14,3) | 17 | 1 (5,9) | - | - | - | - | - | - | - | - |
| HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2) | | | | | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 79 | 15 (19,0) | 11 | 2 (18,2) | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |
| „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-373: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|---|------------------------|-----------|------------------|-----------|------------------------|-----------|----|----------|----|---------|----|-------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 104 | 16 (15,4) | 93 | 15 (16,1) | 166 | 27 (16,3) | 15 | 3 (20,0) | 16 | 1 (6,3) | 0 | 0 |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-374: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|---|------------------------|-----------|------------------|----------|------------------------|-----------|----|----------|----|----------|----|-----------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1)</i> | | | | | | | | | | | | |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 123 | 14 (11,4) | 34 | 6 (17,6) | 122 | 16 (13,1) | 8 | 2 (25,0) | 27 | 2 (7,4) | 0 | 0 |
| <i>Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3)</i> | | | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 54 | 15 (27,8) | 19 | 6 (31,6) | 15 | 1 (6,7) | 2 | 1 (50,0) | 5 | 2 (40,0) | 51 | 17 (33,3) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-375: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|--|------------------------|-----------|------------------|----------|------------------------|-----------|----|----------|----|----------|----|-------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 53 | 13 (24,5) | 27 | 5 (18,5) | 62 | 14 (22,6) | 6 | 1 (16,7) | 12 | 3 (25,0) | 0 | 0 |
| Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |

Vorbehandlungsstatus und Baseline eGFR (mL/min/1,73 m²)

Tabelle 4-376: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|-----------|------------------|----------|---|-------|-------------|-----------|------|----------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1) | | | | | | | | | | |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 219 | 22 (10,0) | 132 | 9 (6,8) | 5 | 0 | 181 | 15 (8,3) | 165 | 16 (9,7) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 67 | 9 (13,4) | 20 | 2 (10,0) | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. |
| HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2) | | | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 66 | 12 (18,2) | 24 | 5 (20,8) | 4 | 0 | 45 | 11 (24,4) | 41 | 6 (14,6) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 26 | 0 | 16 | 1 (6,3) | 17 | 0 | 23 | 1 (4,3) | 2 | 0 |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-377: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|-----------|------------------|----------|---|----------|-------------|-----------|-----|-----------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 174 | 28 (16,1) | 23 | 3 (13,0) | 8 | 1 (12,5) | 111 | 16 (14,4) | 74 | 14 (18,9) |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-378: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|-------|-------------------|-------|---|-------|-------------|-----------|-----|-----------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | siehe 4.3.2.3.3.1 | | n.z. | n.z. | 0 | 0 | 13 | 3 (23,1) | 15 | 3 (20,0) |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | siehe 4.3.2.3.3.1 | | n.z. | n.z. | 2 | 0 | 67 | 11 (16,4) | 88 | 9 (10,2) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | siehe 4.3.2.3.3.1 | | n.z. | n.z. | 1 | 0 | 26 | 4 (15,4) | 32 | 3 (9,4) |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | | 1 | 0 | 39 | 11 (28,2) | 29 | 10 (34,5) |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-379: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|-------|-------------------|-------|---|-------|-------------|----------|-----|---------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | | 0 | 0 | 19 | 8 (42,1) | 26 | 2 (7,7) |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-380: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|---|----------------------|-----------|------------------|----------|---|-------|-------------|-------|------|-------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 50 | 10 (20,0) | 30 | 8 (26,7) | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

Geografische Region und NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten

Tabelle 4-381: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|-----------|--------|----------|-------------------|-----------|--|----------|------|-----------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1) | | | | | | | | | | |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 70 | 10 (14,3) | 182 | 10 (5,5) | 99 | 11 (11,1) | 37 | 4 (10,8) | 294 | 26 (8,8) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 35 | 2 (5,7) | 50 | 8 (16,0) | 2 | 1 (50,0) | 10 | 1 (10,0) | 76 | 10 (13,2) |
| HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2) | | | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 54 | 9 (16,7) | 36 | 8 (22,2) | 0 | 0 | 19 | 4 (21,1) | 70 | 13 (18,6) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | | 10 | 0 | 32 | 1 (3,1) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-382: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|-----------|--------|-------|---------------|---------|--|----------|------|-----------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 172 | 30 (17,4) | 0 | 0 | 25 | 1 (4,0) | 15 | 2 (13,3) | 165 | 29 (17,6) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-383: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|-----------|--------|-----------|---------------|----------|--|----------|------|-----------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | - | - | - | - | - | - | 12 | 1 (8,3) | 17 | 5 (29,4) |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 58 | 8 (13,8) | 82 | 10 (12,2) | 17 | 2 (11,8) | 43 | 1 (2,3) | 112 | 19 (17,0) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 48 | 6 (12,5) | 2 | 1 (50,0) | 14 | 0 | 12 | 2 (16,7) | 51 | 5 (9,8) |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 48 | 17 (35,4) | 3 | 1 (33,3) | 22 | 3 (13,6) | 10 | 2 (20,0) | 62 | 19 (30,6) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥ 10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-384: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|----------|--------|-------|---------------|----------|--|-------|------|-------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 34 | 7 (20,6) | 0 | 0 | 12 | 3 (25,0) | - | - | - | - |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥ 10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-385: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|--|---------------------|-----------|--------|----------|---------------|---------|--|----------|------|-----------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 32 | 12 (37,5) | 27 | 5 (18,5) | 21 | 1 (4,8) | 14 | 3 (21,4) | 64 | 14 (21,9) |
| Abkürzungen: N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

HCV-Genotyp

Tabelle 4-386: Subgruppenergebnisse (HCV-Genotyp) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV- Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | HCV-Genotyp | | | | | | | | | | | |
|---|-------------|----------|----|----------|----|----------|---|-------|---|-------|---|-------|
| | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 40 | 9 (22,5) | 13 | 5 (38,5) | 22 | 4 (18,2) | 3 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | | | | | | | |

Kompensierte Zirrhose

Tabelle 4-387: Subgruppenergebnisse (Kompensierte Zirrhose) für Müdigkeit (Fatigue) aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Kompensierte Zirrhose | | | |
|--|-----------------------|-----------|------|----------|
| | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3)</i> | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 51 | 17 (33,3) | 22 | 4 (18,2) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | |

4.3.2.3.3.2.11 Subgruppenanalysen für Übelkeit

4.3.2.3.3.2.11.1 Zusammenfassung

In keiner Population zeichnen sich hinsichtlich Übelkeit eindeutige Trends ab, die in allen Studien der jeweiligen Population bestehen und auf einer ausreichend großen Patienten- bzw. Ereigniszahl basieren.

Generell sind die Ergebnisse aufgrund der teilweise sehr geringen Patientenzahlen in den einzelnen Subgruppen mit großer Vorsicht zu interpretieren.

4.3.2.3.3.2.11.2 Ergebnistabellen**Alter und Geschlecht**

Tabelle 4-388: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|----------------------------------|----------|----------------------------------|----------|------------|---------|----------|----------|
| | <65 Jahre/<55 Jahre ^a | | ≥65 Jahre/≥55 Jahre ^a | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | | | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 18 | 1 (5,6) | 16 | 2 (12,5) | 19 | 0 | 15 | 3 (20,0) |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 309 | 18 (5,8) | 42 | 1 (2,4) | 167 | 7 (4,2) | 184 | 12 (6,5) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | - | - | - | - | 72 | 5 (6,9) | 15 | 2 (13,3) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 68 | 2 (2,9) | 64 | 2 (3,1) | 49 | 1 (2,0) | 83 | 3 (3,6) |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 64 | 7 (10,9) | 26 | 2 (7,7) | 55 | 3 (5,5) | 35 | 6 (17,1) |
| <p>a: in Studie M14-867 (SURVEYOR-I) wurde aufgrund zu geringer Patientenzahl in den Subgruppen mit der Einteilung in <65/≥65 Jahre verzichtet und stattdessen die weitere präspezifizierte Einteilung in <55/≥55 Jahre herangezogen</p> <p>Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis</p> <p>„-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt.</p> | | | | | | | | |

Tabelle 4-389: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|-----------|-----------|-----------|-------|------------|-----------|----------|-----------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 170 | 23 (13,5) | 27 | 0 | 93 | 12 (12,9) | 104 | 11 (10,6) |
| <i>HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2)</i> | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | - | - | - | - | 21 | 1 (4,8) | 10 | 1 (10,0) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-390: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|-----------|---------|-----------|----------|------------|----------|----------|-----------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | - | - | - | - | 15 | 0 | 14 | 3 (21,4) |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | - | - | - | - | 93 | 8 (8,6) | 64 | 11 (17,2) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | - | - | - | - | 37 | 1 (2,7) | 27 | 5 (18,5) |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 61 | 6 (9,8) | 12 | 2 (16,7) | 52 | 7 (13,5) | 21 | 1 (4,8) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | |

Tabelle 4-391: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|-----------|-------|-----------|-------|------------|---------|----------|----------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | - | - | - | - | 29 | 1 (3,4) | 17 | 4 (23,5) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | |

Tabelle 4-392: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|---|-----------|----------|-----------|---------|------------|----------|----------|---------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 58 | 6 (10,3) | 22 | 2 (9,1) | 64 | 7 (10,9) | 16 | 1 (6,3) |
| Abkürzungen: N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | | | |

Baseline HCV-RNA Level und Baseline-Fibrosestatus

Tabelle 4-393: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|---|------------------------|----------|------------------|----------|------------------------|----------|------|---------|------|-------|-------------------|-------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | | | | | | | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 21 | 2 (9,5) | 13 | 1 (7,7) | - | - | - | - | - | - | - | - |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 302 | 16 (5,3) | 49 | 3 (6,1) | 296 | 18 (6,1) | 22 | 1 (4,5) | 30 | 0 | 0 | 0 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 70 | 6 (8,6) | 17 | 1 (5,9) | - | - | - | - | - | - | - | - |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 122 | 4 (3,3) | 10 | 0 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | | | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 79 | 7 (8,9) | 11 | 2 (18,2) | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |
| „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-394: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|---|------------------------|-----------|------------------|---------|------------------------|-----------|----|----------|----|---------|----|-------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) | | | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 104 | 14 (13,5) | 93 | 9 (9,7) | 166 | 20 (12,0) | 15 | 2 (13,3) | 16 | 1 (6,3) | 0 | 0 |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-395: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|---|------------------------|-----------|------------------|----------|------------------------|-----------|----|-------|----|----------|----|----------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | | | | | |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 123 | 15 (12,2) | 34 | 4 (11,8) | 122 | 16 (13,1) | 8 | 0 | 27 | 3 (11,1) | 0 | 0 |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 54 | 5 (9,3) | 19 | 3 (15,8) | 15 | 1 (6,7) | 2 | 0 | 5 | 1 (20,0) | 51 | 6 (11,8) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-396: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|--|------------------------|---------|------------------|----------|------------------------|---------|----|-------|----|----------|----|-------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 53 | 5 (9,4) | 27 | 3 (11,1) | 62 | 6 (9,7) | 6 | 0 | 12 | 2 (16,7) | 0 | 0 |
| Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |

Vorbehandlungsstatus und Baseline eGFR (mL/min/1,73 m²)

Tabelle 4-397: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|----------|------------------|---------|---|----------|-------------|---------|------|----------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1) | | | | | | | | | | |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 219 | 16 (7,3) | 132 | 3 (2,3) | 5 | 0 | 181 | 7 (3,9) | 165 | 12 (7,3) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 67 | 6 (9,0) | 20 | 1 (5,0) | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 96 | 3 (3,1) | 36 | 1 (2,8) | 30 | 1 (3,3) | 92 | 3 (3,3) | 10 | 0 |
| HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2) | | | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 66 | 8 (12,1) | 24 | 1 (4,2) | 4 | 1 (25,0) | 45 | 4 (8,9) | 41 | 4 (9,8) |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-398: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|-----------|------------------|----------|---|-------|-------------|----------|-----|-----------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 174 | 20 (11,5) | 23 | 3 (13,0) | 8 | 0 | 111 | 11 (9,9) | 74 | 12 (16,2) |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-399: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|-------|-------------------|-------|---|----------|-------------|----------|-----|-----------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | siehe 4.3.2.3.3.1 | | n.z. | n.z. | 0 | 0 | 13 | 0 | 15 | 3 (20,0) |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | siehe 4.3.2.3.3.1 | | n.z. | n.z. | 2 | 1 (50,0) | 67 | 7 (10,4) | 88 | 11 (12,5) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | siehe 4.3.2.3.3.1 | | n.z. | n.z. | 1 | 1 (100) | 26 | 1 (3,8) | 32 | 4 (12,5) |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | | 1 | 1 (100) | 39 | 3 (7,7) | 29 | 3 (10,3) |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-400: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|-------|-------------------|-------|---|-------|-------------|----------|-----|---------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | | 0 | 0 | 19 | 3 (15,8) | 26 | 2 (7,7) |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-401: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|---|----------------------|---------|------------------|----------|---|-------|-------------|-------|------|-------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 50 | 4 (8,0) | 30 | 4 (13,3) | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

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

Geografische Region und NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten

Tabelle 4-402: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|----------|--------|----------|-------------------|---------|--|----------|------|----------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1) | | | | | | | | | | |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 70 | 8 (11,4) | 182 | 8 (4,4) | 99 | 3 (3,0) | 37 | 5 (13,5) | 294 | 12 (4,1) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 35 | 2 (5,7) | 50 | 5 (10,0) | 2 | 0 | 10 | 0 | 76 | 7 (9,2) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | | 29 | 0 | 98 | 4 (4,1) |
| HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2) | | | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 54 | 7 (13,0) | 36 | 2 (5,6) | 0 | 0 | 19 | 2 (10,5) | 70 | 7 (10,0) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-403: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|-----------|--------|-------|---------------|---------|--|-------|------|-----------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 172 | 22 (12,8) | 0 | 0 | 25 | 1 (4,0) | 15 | 0 | 165 | 22 (13,3) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-404: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|----------|--------|-----------|---------------|---------|--|----------|------|-----------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | - | - | - | - | - | - | 12 | 2 (16,7) | 17 | 1 (5,9) |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 58 | 7 (12,1) | 82 | 11 (13,4) | 17 | 1 (5,9) | 43 | 5 (11,6) | 112 | 14 (12,5) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 48 | 5 (10,4) | 2 | 0 | 14 | 1 (7,1) | 12 | 1 (8,3) | 51 | 5 (9,8) |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 48 | 6 (12,5) | 3 | 0 | 22 | 2 (9,1) | 10 | 0 | 62 | 8 (12,9) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥ 10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-405: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|---------|--------|-------|---------------|----------|--|-------|------|-------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 34 | 1 (2,9) | 0 | 0 | 12 | 4 (33,3) | - | - | - | - |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥ 10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-406: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|--|---------------------|---------|--------|----------|---------------|---------|--|-------|------|----------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 32 | 3 (9,4) | 27 | 3 (11,1) | 21 | 2 (9,5) | 14 | 0 | 64 | 8 (12,5) |
| Abkürzungen: N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

HCV-Genotyp

Tabelle 4-407: Subgruppenergebnisse (HCV-Genotyp) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV- Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | HCV-Genotyp | | | | | | | | | | | |
|---|-------------|----------|----|---------|----|----------|---|-------|---|-------|---|-------|
| | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 40 | 4 (10,0) | 13 | 1 (7,7) | 22 | 3 (13,6) | 3 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | | | | | | | |

Kompensierte Zirrhose

Tabelle 4-408: Subgruppenergebnisse (Kompensierte Zirrhose) für Übelkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Kompensierte Zirrhose | | | |
|--|-----------------------|----------|------|---------|
| | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3)</i> | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 51 | 6 (11,8) | 22 | 2 (9,1) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | |

4.3.2.3.3.2.12 Subgruppenanalysen für Asthenie

4.3.2.3.3.2.12.1 Zusammenfassung

Insgesamt trat Asthenie in den Populationen der Studien selten auf.

Entsprechend zeichnen sich hier in keiner Population eindeutige Trends ab, die in allen Studien der jeweiligen Population bestehen und auf einer ausreichend großen Patienten- bzw. Ereigniszahl basieren.

Generell sind die Ergebnisse aufgrund der teilweise sehr geringen Patientenzahlen in den einzelnen Subgruppen mit großer Vorsicht zu interpretieren.

4.3.2.3.3.2.12.2 Ergebnistabellen**Alter und Geschlecht**

Tabelle 4-409: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Asthenie aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|-----------|----------|-----------|---------|------------|---------|----------|---------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | | | | | |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 309 | 12 (3,9) | 42 | 1 (2,4) | 167 | 5 (3,0) | 184 | 8 (4,3) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | - | - | - | - | 72 | 2 (2,8) | 15 | 1 (6,7) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | |

Tabelle 4-410: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Asthenie aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|-----------|-------|-----------|-------|------------|---------|----------|-------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2)</i> | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | - | - | - | - | 21 | 1 (4,8) | 10 | 0 |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-411: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Asthenie aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|-----------|-------|-----------|-------|------------|---------|----------|---------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | - | - | - | - | 93 | 1 (1,1) | 64 | 2 (3,1) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | - | - | - | - | 37 | 0 | 27 | 1 (3,7) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | |

Tabelle 4-412: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Asthenie aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|---|-----------|-------|-----------|---------|------------|---------|----------|-------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 58 | 0 | 22 | 1 (4,5) | 64 | 1 (1,6) | 16 | 0 |
| Abkürzungen: N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | | | |

Baseline HCV-RNA Level und Baseline-Fibrosestatus

Tabelle 4-413: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Asthenie aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|---|------------------------|----------|------------------|---------|------------------------|----------|----|-------|----|---------|----|-------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | | | | | | | | | |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 302 | 12 (4,0) | 49 | 1 (2,0) | 296 | 12 (4,1) | 22 | 0 | 30 | 1 (3,3) | 0 | 0 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 70 | 2 (2,9) | 17 | 1 (5,9) | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-414: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Asthenie aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|---|------------------------|---------|------------------|---------|------------------------|---------|----|-------|----|-------|----|-------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1)</i> | | | | | | | | | | | | |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 123 | 2 (1,6) | 34 | 1 (2,9) | 122 | 3 (2,5) | 8 | 0 | 27 | 0 | 0 | 0 |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-415: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Asthenie aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|--|------------------------|---------|------------------|-------|------------------------|---------|----|-------|----|-------|----|-------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 53 | 1 (1,9) | 27 | 0 | 62 | 1 (1,6) | 6 | 0 | 12 | 0 | 0 | 0 |
| Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |

Vorbehandlungsstatus und Baseline eGFR (mL/min/1,73 m²)

Tabelle 4-416: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Asthenie aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|---------|------------------|---------|---|-------|-------------|---------|------|---------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1) | | | | | | | | | | |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 219 | 7 (3,2) | 132 | 6 (4,5) | 5 | 0 | 181 | 6 (3,3) | 165 | 7 (4,2) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 67 | 3 (4,5) | 20 | 0 | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-417: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Asthenie aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|-------|------------------|-------|---|----------|-------------|---------|-----|---------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | | | |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | siehe 4.3.2.3.3.1 | | n.z. | | 2 | 1 (50,0) | 67 | 1 (1,5) | 88 | 1 (1,1) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | siehe 4.3.2.3.3.1 | | n.z. | | 1 | 0 | 26 | 0 | 32 | 1 (3,1) |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-418: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Asthenie aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|---|----------------------|-------|------------------|---------|---|-------|-------------|-------|------|-------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 50 | 0 | 30 | 1 (3,3) | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

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

Geografische Region und NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten

Tabelle 4-419: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Asthenie aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|---------|--------|----------|---------------|---------|--|---------|------|----------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | | | | | | | |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 70 | 2 (2,9) | 182 | 10 (5,5) | 99 | 1 (1,0) | 37 | 1 (2,7) | 294 | 12 (4,1) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 35 | 0 | 50 | 3 (6,0) | 2 | 0 | 10 | 0 | 76 | 3 (3,9) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-420: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Asthenie aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|---------|--------|---------|---------------|-------|--|-------|------|---------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1)</i> | | | | | | | | | | |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 58 | 0 | 82 | 3 (3,7) | 17 | 0 | 43 | 0 | 112 | 3 (2,7) |
| <i>Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2)</i> | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 48 | 1 (2,1) | 2 | 0 | 14 | 0 | 12 | 0 | 51 | 1 (2,0) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-421: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Asthenie aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|--|---------------------|-------|--------|---------|---------------|-------|--|---------|------|-------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 32 | 0 | 27 | 1 (3,7) | 21 | 0 | 14 | 1 (7,1) | 64 | 0 |
| Abkürzungen: N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

HCV-Genotyp

Tabelle 4-422: Subgruppenergebnisse (HCV-Genotyp) für Asthenie aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV- Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | HCV-Genotyp | | | | | | | | | | | |
|---|-------------|-------|----|---------|----|-------|---|-------|---|-------|---|-------|
| | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 40 | 0 | 13 | 1 (7,7) | 22 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | | | | | | | |

4.3.2.3.3.2.13 Subgruppenanalysen für Kopfschmerzen

4.3.2.3.3.2.13.1 Zusammenfassung

In keiner Population zeichnen sich hinsichtlich Kopfschmerzen eindeutige Trends ab, die in allen Studien der jeweiligen Population bestehen und auf einer ausreichend großen Patienten- bzw. Ereigniszahl basieren.

Generell sind die Ergebnisse aufgrund der teilweise sehr geringen Patientenzahlen in den einzelnen Subgruppen mit großer Vorsicht zu interpretieren.

4.3.2.3.3.2.13.2 Ergebnistabellen**Alter und Geschlecht**

Tabelle 4-423: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|----------------------------------|-----------|----------------------------------|----------|------------|-----------|----------|-----------|
| | <65 Jahre/<55 Jahre ^a | | ≥65 Jahre/≥55 Jahre ^a | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | | | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 18 | 1 (5,6) | 16 | 0 | 19 | 1 (5,3) | 15 | 0 |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 309 | 61 (19,7) | 42 | 7 (16,7) | 167 | 26 (15,6) | 184 | 42 (22,8) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | - | - | - | - | 72 | 5 (6,9) | 15 | 3 (20,0) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 68 | 6 (8,8) | 64 | 0 | 49 | 2 (4,1) | 83 | 4 (4,8) |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 64 | 10 (15,6) | 26 | 3 (11,5) | 55 | 8 (14,5) | 35 | 5 (14,3) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | - | - | - | - | 18 | 0 | 24 | 1 (4,2) |
| <p>a: in Studie M14-867 (SURVEYOR-I) wurde aufgrund zu geringer Patientenzahl in den Subgruppen mit der Einteilung in <65/≥65 Jahre verzichtet und stattdessen die weitere präspezifizierte Einteilung in <55/≥55 Jahre herangezogen</p> <p>Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis</p> <p>„-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt.</p> | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-424: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|-----------|-----------|-----------|---------|------------|-----------|----------|-----------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 170 | 20 (11,8) | 27 | 2 (7,4) | 93 | 10 (10,8) | 104 | 12 (11,5) |
| <i>HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2)</i> | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | - | - | - | - | 21 | 4 (19,0) | 10 | 0 |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-425: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|-----------|-----------|-----------|-------|------------|-----------|----------|-----------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | - | - | - | - | 15 | 3 (20,0) | 14 | 3 (21,4) |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | - | - | - | - | 93 | 16 (17,2) | 64 | 15 (23,4) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | - | - | - | - | 37 | 7 (18,9) | 27 | 6 (22,2) |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 61 | 12 (19,7) | 12 | 0 | 52 | 10 (19,2) | 21 | 2 (9,5) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | |

Tabelle 4-426: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|-----------|-------|-----------|-------|------------|----------|----------|----------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | - | - | - | - | 29 | 3 (10,3) | 17 | 6 (35,3) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-427: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|---|-----------|-----------|-----------|----------|------------|-----------|----------|----------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6)</i> | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 58 | 16 (27,6) | 22 | 4 (18,2) | 64 | 16 (25,0) | 16 | 4 (25,0) |
| Abkürzungen: N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | | | |

Baseline HCV-RNA Level und Baseline-Fibrosestatus

Tabelle 4-428: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|---|------------------------|-----------|------------------|----------|------------------------|-----------|------|----------|------|----------|-------------------|-------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | | | | | | | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 21 | 1 (4,8) | 13 | 0 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 302 | 60 (19,9) | 49 | 8 (16,3) | 296 | 61 (20,6) | 22 | 3 (13,6) | 30 | 4 (13,3) | 0 | 0 |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 70 | 8 (11,4) | 17 | 0 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 122 | 6 (4,9) | 10 | 0 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | | | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 79 | 12 (15,2) | 11 | 1 (9,1) | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |
| „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-429: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|---|------------------------|-----------|------------------|-----------|------------------------|-----------|----|----------|----|----------|----|-------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) | | | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 104 | 12 (11,5) | 93 | 10 (10,8) | 166 | 18 (10,8) | 15 | 2 (13,3) | 16 | 2 (12,5) | 0 | 0 |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-430: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|---|------------------------|-----------|------------------|----------|------------------------|-----------|----|----------|----|----------|----|----------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | | | | | |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 123 | 25 (20,3) | 34 | 6 (17,6) | 122 | 24 (19,7) | 8 | 2 (25,0) | 27 | 5 (18,5) | 0 | 0 |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 54 | 7 (13,0) | 19 | 5 (26,3) | 15 | 2 (13,3) | 2 | 1 (50,0) | 5 | 1 (20,0) | 51 | 8 (15,7) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-431: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|--|------------------------|-----------|------------------|----------|------------------------|-----------|----|----------|----|----------|----|-------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 53 | 15 (28,3) | 27 | 5 (18,5) | 62 | 14 (22,6) | 6 | 2 (33,3) | 12 | 4 (33,3) | 0 | 0 |
| Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |

Vorbehandlungsstatus und Baseline eGFR (mL/min/1,73 m²)Tabelle 4-432: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|-----------|------------------|-----------|---|-------|-------------|-----------|------|-----------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1) | | | | | | | | | | |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 219 | 39 (17,8) | 132 | 29 (22,0) | 5 | 0 | 181 | 32 (17,7) | 165 | 36 (21,8) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 67 | 6 (9,0) | 20 | 2 (10,0) | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 96 | 4 (4,2) | 36 | 2 (5,6) | 30 | 0 | 92 | 5 (5,4) | 10 | 1 (10,0) |
| HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2) | | | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 66 | 10 (15,2) | 24 | 3 (12,5) | 4 | 0 | 45 | 7 (15,6) | 41 | 6 (14,6) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | 26 | 1 (3,8) | 16 | 0 | 17 | 0 | 23 | 1 (4,3) | 2 | 0 |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-433: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|-----------|------------------|---------|---|----------|-------------|-----------|-----|----------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 174 | 20 (11,5) | 23 | 2 (8,7) | 8 | 1 (12,5) | 111 | 12 (10,8) | 74 | 9 (12,2) |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-434: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|-------|-------------------|-------|---|---------|-------------|-----------|-----|-----------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | siehe 4.3.2.3.3.1 | | n.z. | n.z. | 0 | 0 | 13 | 2 (15,4) | 15 | 4 (26,7) |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | siehe 4.3.2.3.3.1 | | n.z. | n.z. | 2 | 0 | 67 | 16 (23,9) | 88 | 15 (17,0) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | siehe 4.3.2.3.3.1 | | n.z. | n.z. | 1 | 0 | 26 | 5 (19,2) | 32 | 7 (21,9) |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | | 1 | 1 (100) | 39 | 6 (15,4) | 29 | 4 (13,8) |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-435: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|-------|-------------------|-------|---|-------|-------------|----------|-----|----------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1)</i> | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | | 0 | 0 | 19 | 3 (15,8) | 26 | 6 (23,1) |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-436: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|---|----------------------|-----------|------------------|----------|---|-------|-------------|-------|------|-------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6)</i> | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 50 | 11 (22,0) | 30 | 9 (30,0) | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

Geografische Region und NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten

Tabelle 4-437: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|-----------|--------|-----------|-------------------|-----------|--|----------|------|-----------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | | | | | | | |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 70 | 13 (18,6) | 182 | 37 (20,3) | 99 | 18 (18,2) | 37 | 9 (24,3) | 294 | 57 (19,4) |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | 35 | 0 | 50 | 8 (16,0) | 2 | 0 | 10 | 1 (10,0) | 76 | 7 (9,2) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | | 29 | 0 | 98 | 6 (6,1) |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 54 | 7 (13,0) | 36 | 6 (16,7) | 0 | 0 | 19 | 4 (21,1) | 70 | 9 (12,9) |
| M15-594 (CERTAIN-I) | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | | 10 | 0 | 32 | 1 (3,1) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-438: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|-----------|--------|-------|---------------|---------|--|----------|------|-----------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 172 | 20 (11,6) | 0 | 0 | 25 | 2 (8,0) | 15 | 2 (13,3) | 165 | 20 (12,1) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-439: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|-----------|--------|-----------|---------------|----------|--|-----------|------|-----------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | - | - | - | - | - | - | 12 | 4 (33,3) | 17 | 2 (11,8) |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 58 | 10 (17,2) | 82 | 18 (22,0) | 17 | 3 (17,6) | 43 | 12 (27,9) | 112 | 18 (16,1) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 48 | 11 (22,9) | 2 | 0 | 14 | 2 (14,3) | 12 | 3 (25,0) | 51 | 10 (19,6) |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 48 | 6 (12,5) | 3 | 1 (33,3) | 22 | 5 (22,7) | 10 | 0 | 62 | 12 (19,4) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥ 10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-440: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|----------|--------|-------|---------------|----------|--|-------|------|-------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 34 | 5 (14,7) | 0 | 0 | 12 | 4 (33,3) | - | - | - | - |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥ 10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-441: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|--|---------------------|----------|--------|----------|---------------|----------|--|----------|------|-----------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 32 | 8 (25,0) | 27 | 9 (33,3) | 21 | 3 (14,3) | 14 | 6 (42,9) | 64 | 13 (20,3) |
| Abkürzungen: N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

HCV-Genotyp

Tabelle 4-442: Subgruppenergebnisse (HCV-Genotyp) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV- Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | HCV-Genotyp | | | | | | | | | | | |
|---|-------------|----------|----|----------|----|----------|---|----------|---|-------|---|----------|
| | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 40 | 9 (22,5) | 13 | 3 (23,1) | 22 | 6 (27,3) | 3 | 1 (33,3) | 0 | 0 | 2 | 1 (50,0) |
| Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | | | | | | | |

Kompensierte Zirrhose

Tabelle 4-443: Subgruppenergebnisse (Kompensierte Zirrhose) für Kopfschmerzen aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Kompensierte Zirrhose | | | |
|--|-----------------------|----------|------|----------|
| | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3)</i> | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 51 | 8 (15,7) | 22 | 4 (18,2) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | |

4.3.2.3.3.2.14 Subgruppenanalysen für Reizbarkeit

4.3.2.3.3.2.14.1 Zusammenfassung

Insgesamt traten in den Studien kaum Reizbarkeits-Ereignisse auf.

Entsprechend zeichnet sich hier in keiner Population ein eindeutiger Trend ab, der in allen Studien der jeweiligen Population besteht und auf einer ausreichend großen Patienten- bzw. Ereigniszahl basiert.

Generell sind die Ergebnisse aufgrund der teilweise sehr geringen Patientenzahlen in den einzelnen Subgruppen mit großer Vorsicht zu interpretieren.

4.3.2.3.3.2.14.2 Ergebnistabellen**Alter und Geschlecht**

Tabelle 4-444: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Reizbarkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|---|----------------------------------|---------|----------------------------------|---------|------------|-------|----------|---------|
| | <65 Jahre/<55 Jahre ^a | | ≥65 Jahre/≥55 Jahre ^a | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)</i> | | | | | | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 18 | 1 (5,6) | 16 | 0 | 19 | 0 | 15 | 1 (6,7) |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 309 | 1 (0,3) | 42 | 0 | 167 | 0 | 184 | 1 (0,5) |
| <i>HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)</i> | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 64 | 1 (1,6) | 26 | 1 (3,8) | 55 | 0 | 35 | 2 (5,7) |
| a: in Studie M14-867 (SURVEYOR-I) wurde aufgrund zu geringer Patientenzahl in den Subgruppen mit der Einteilung in <65/≥65 Jahre verzichtet und stattdessen die weitere präspezifizierte Einteilung in <55/≥55 Jahre herangezogen | | | | | | | | |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-445: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Reizbarkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|-----------|---------|-----------|-------|------------|---------|----------|---------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)</i> | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 170 | 4 (2,4) | 27 | 0 | 93 | 1 (1,1) | 104 | 3 (2,9) |
| <i>HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2)</i> | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | - | - | - | - | 21 | 1 (4,8) | 10 | 0 |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-446: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Reizbarkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|--|-----------|---------|-----------|-------|------------|---------|----------|---------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | - | - | - | - | 93 | 1 (1,1) | 64 | 1 (1,6) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | - | - | - | - | 37 | 0 | 27 | 1 (3,7) |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 61 | 2 (3,3) | 12 | 0 | 52 | 2 (3,8) | 21 | 0 |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | |

Tabelle 4-447: Subgruppenergebnisse (Alter, Geschlecht) für Reizbarkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Alter | | | | Geschlecht | | | |
|---|-----------|---------|-----------|-------|------------|---------|----------|-------|
| | <65 Jahre | | ≥65 Jahre | | Männlich | | Weiblich | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 58 | 2 (3,4) | 22 | 0 | 64 | 2 (3,1) | 16 | 0 |
| Abkürzungen: N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | | | |

Baseline HCV-RNA Level und Baseline-Fibrosestatus

Tabelle 4-448: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Reizbarkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|---|------------------------|---------|------------------|----------|------------------------|---------|------|-------|------|-------|-------------------|-------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1) | | | | | | | | | | | | |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | 21 | 1 (4,8) | 13 | 0 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 302 | 0 | 49 | 1 (2,0) | 296 | 1 (0,3) | 22 | 0 | 30 | 0 | 0 | 0 |
| HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2) | | | | | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 79 | 0 | 11 | 2 (18,2) | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |
| „-“: Subgruppen, in welchen nicht in mindestens zwei Subgruppen ≥10 Patienten eingeschlossen wurden, werden nicht dargestellt. | | | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-449: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Reizbarkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|---|------------------------|---------|------------------|---------|------------------------|---------|----|---------|----|-------|----|-------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) | | | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 104 | 1 (1,0) | 93 | 3 (3,2) | 166 | 3 (1,8) | 15 | 1 (6,7) | 16 | 0 | 0 | 0 |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-450: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Reizbarkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|---|------------------------|---------|------------------|---------|------------------------|---------|----|-------|----|-------|----|---------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | | | | | |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 123 | 1 (0,8) | 34 | 1 (2,9) | 122 | 2 (1,6) | 8 | 0 | 27 | 0 | 0 | 0 |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 54 | 1 (1,9) | 19 | 1 (5,3) | 15 | 1 (6,7) | 2 | 0 | 5 | 0 | 51 | 1 (2,0) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-451: Subgruppenergebnisse (Baseline HCV-RNA Level, Baseline-Fibrosestatus) für Reizbarkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Baseline HCV-RNA Level | | | | Baseline-Fibrosestatus | | | | | | | |
|--|------------------------|---------|------------------|---------|------------------------|---------|----|-------|----|-------|----|-------|
| | <6.000.000 IU/mL | | ≥6.000.000 IU/mL | | F0-F1 | | F2 | | F3 | | F4 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 53 | 1 (1,9) | 27 | 1 (3,7) | 62 | 2 (3,2) | 6 | 0 | 12 | 0 | 0 | 0 |
| Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure | | | | | | | | | | | | |

Vorbehandlungsstatus und Baseline eGFR (mL/min/1,73 m²)

Tabelle 4-452: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Reizbarkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|---------|------------------|---------|---|-------|-------------|---------|-----|-------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1) | | | | | | | | | | |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 219 | 1 (0,5) | 132 | 0 | 5 | 0 | 181 | 1 (0,6) | 165 | 0 |
| HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2) | | | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 66 | 1 (1,5) | 24 | 1 (4,2) | 4 | 0 | 45 | 2 (4,4) | 41 | 0 |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-453: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Reizbarkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|---------|------------------|-------|---|----------|-------------|---------|-----|---------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 174 | 4 (2,3) | 23 | 0 | 8 | 1 (12,5) | 111 | 1 (0,9) | 74 | 2 (2,7) |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-454: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Reizbarkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|--|----------------------|-------|-------------------|-------|---|-------|-------------|---------|-----|---------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1) | | | | | | | | | | |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | siehe 4.3.2.3.3.1 | | n.z. | | 2 | 0 | 67 | 0 | 88 | 2 (2,3) |
| Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | siehe 4.3.2.3.3.1 | | n.z. | | 1 | 0 | 26 | 1 (3,8) | 32 | 0 |
| Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | n.z. | n.z. | siehe 4.3.2.3.3.1 | | 1 | 0 | 39 | 1 (2,6) | 29 | 1 (3,4) |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-455: Subgruppenergebnisse (Vorbehandlungsstatus, Baseline eGFR [mL/min/1,73 m²]) für Reizbarkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Studie | Vorbehandlungsstatus | | | | Baseline eGFR (mL/min/1,73 m ²) | | | | | |
|---|----------------------|---------|------------------|-------|---|-------|-------------|-------|------|-------|
| | therapienaiv | | therapieerfahren | | <60 | | ≥60 bis <90 | | ≥90 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6) | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 50 | 2 (4,0) | 30 | 0 | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. | n.z. |
| Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n.z.: nicht zutreffend | | | | | | | | | | |

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

Geografische Region und NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten

Tabelle 4-456: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Reizbarkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|---------|--------|---------|---------------|-------|--|---------|------|---------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1) | | | | | | | | | | |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | 70 | 0 | 182 | 1 (0,5) | 99 | 0 | 37 | 0 | 294 | 1 (0,3) |
| HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2) | | | | | | | | | | |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | 54 | 1 (1,9) | 36 | 1 (2,8) | 0 | 0 | 19 | 1 (5,3) | 70 | 1 (1,4) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-457: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Reizbarkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|---------|--------|-------|---------------|-------|--|-------|------|---------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 172 | 4 (2,3) | 0 | 0 | 25 | 0 | 15 | 0 | 165 | 4 (2,4) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 4-458: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Reizbarkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|---|---------------------|---------|--------|-------|---------------|---------|--|---------|------|---------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1)</i> | | | | | | | | | | |
| M13-594 (ENDURANCE-III) | 58 | 1 (1,7) | 82 | 0 | 17 | 1 (5,9) | 43 | 1 (2,3) | 112 | 1 (0,9) |
| <i>Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2)</i> | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 48 | 1 (2,1) | 2 | 0 | 14 | 0 | 12 | 1 (8,3) | 51 | 0 |
| <i>Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3)</i> | | | | | | | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 48 | 2 (4,2) | 3 | 0 | 22 | 0 | 10 | 0 | 62 | 2 (3,2) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

Tabelle 4-459: Subgruppenergebnisse (Geografische Region, NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten) für Reizbarkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Geografische Region | | | | | | NS5A-Resistenz-assoziierte Varianten zu Baseline | | | |
|--|---------------------|-------|--------|---------|---------------|-------|--|---------|------|---------|
| | Nordamerika | | Europa | | Rest der Welt | | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6)</i> | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 32 | 0 | 27 | 2 (7,4) | 21 | 0 | 14 | 1 (7,1) | 64 | 1 (1,6) |
| Abkürzungen: N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NS: Nichtstruktur | | | | | | | | | | |

HCV-Genotyp

Tabelle 4-460: Subgruppenergebnisse (HCV-Genotyp) für Reizbarkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | HCV-Genotyp | | | | | | | | | | | |
|---|-------------|-------|----|-------|----|---------|---|-------|---|-------|---|-------|
| | 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | | 6 | |
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6)</i> | | | | | | | | | | | | |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | 40 | 0 | 13 | 0 | 22 | 2 (9,1) | 3 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | | | | | | | |

Kompensierte Zirrhose

Tabelle 4-461: Subgruppenergebnisse (Kompensierte Zirrhose) für Reizbarkeit aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (Safety-Population)

| Population Studie | Kompensierte Zirrhose | | | |
|--|-----------------------|---------|------|---------|
| | ja | | nein | |
| | N | n (%) | N | n (%) |
| <i>Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten (Fragestellung 3.3)</i> | | | | |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | 51 | 1 (2,0) | 22 | 1 (4,5) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | |

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.

Zur Bewertung des Nutzen und Zusatznutzen von G/P bei Patienten wurde das Indikationsgebiet in insgesamt 14 Fragestellungen unterteilt. Zu diesen Fragestellungen wurden aus allen jeweils relevanten Studien Ergebnisse zu den Patienten extrahiert, die zulassungskonform und den Populationskriterien entsprechend behandelt wurden. Die Fragestellungen und die jeweils eingeschlossenen Studien sind in Tabelle 4-462 dargestellt.

Tabelle 4-462: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen in weiteren Untersuchungen

| Fragestellung | Patientenpopulation | Verwendete Evidenz |
|---------------|--|---|
| 1.1 | HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose | M14-867 (SURVEYOR-I) M13-590 (ENDURANCE-I) M14-730 (EXPEDITION-II) M15-594 (CERTAIN-I) |
| 1.2 | HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose | M14-172 (EXPEDITION-I) M14-730 (EXPEDITION-II) M15-462 (EXPEDITION-IV) M15-594 (CERTAIN-I) |
| 2.1 | HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose | M14-868 (SURVEYOR-II) M14-730 (EXPEDITION-II) M15-594 (CERTAIN-I) |
| 2.2 | HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose | M14-172 (EXPEDITION-I) M14-730 (EXPEDITION-II) M15-462 (EXPEDITION-IV) M15-594 (CERTAIN-I) |
| 3.1 | Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose | M14-868 (SURVEYOR-II) M13-594 (ENDURANCE-III) M14-730 (EXPEDITION-II) |
| 3.2 | Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose | M14-868 (SURVEYOR-II) M14-730 (EXPEDITION-II) M15-462 (EXPEDITION-IV) M15-594 (CERTAIN-I) |
| 3.3 | Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten | M14-868 (SURVEYOR-II) |
| 4.1 | HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose | M14-868 (SURVEYOR-II) M14-730 (EXPEDITION-II) |

| Fragestellung | Patientenpopulation | Verwendete Evidenz |
|---------------|--|--|
| 4.2 | HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose | M14-172 (EXPEDITION-I) M14-730 (EXPEDITION-II) M15-462 (EXPEDITION-IV) |
| 5.1 | HCV-GT5/6-Patienten ohne Zirrhose | M14-868 (SURVEYOR-II) M14-730 (EXPEDITION-II) |
| 5.2 | HCV-GT5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose | M14-172 (EXPEDITION-I) M14-730 (EXPEDITION-II) |
| 6 | Lebertransplantationspatienten | M13-596 (MAGELLAN-II) |

Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus

Aus diesen Studien wurden Ergebnisse zu folgenden Endpunkten extrahiert:

- Mortalität (Gesamtmortalität)
- Morbidität/Symptomatik
 - SVR
 - FSS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - SF-36v2
 - EQ-5D
- Unerwünschte Ereignisse UE
 - Gesamtrate UE
 - SUE
 - Therapieabbruch aufgrund UE
 - UE von speziellem Interesse:
 - Hautausschlag
 - Pruritus
 - Anämien
 - Schlaflosigkeit
 - Müdigkeit (Fatigue)
 - Übelkeit
 - Asthenie
 - Kopfschmerzen
 - Reizbarkeit

Die Ergebnisse dieser Studien wurden einzeln beschrieben und zusätzlich wurde ein gepooltes Ergebnis pro Fragestellung berechnet. Die Ergebnisse werden im Folgenden zusammengefasst.

Da nicht in allen Studien alle patientenberichteten Endpunkte (FSS, EQ-5D, SF-36) erhoben wurden, werden jeweils am Anfang der betreffenden Endpunktabschnitte die Studien, welche Ergebnisse zu diesem Endpunkt berichten, beschrieben.

Hinsichtlich der SUE ist zu berücksichtigen, dass laut Bewertung der Prüferärzte kein kausaler Zusammenhang zwischen den SUE und der Behandlung mit G/P bestand.

HCV-Genotyp-1-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1)

Für diese Population wurden Ergebnisse aus vier Studien eingeschlossen: M14-867 (SURVEYOR-I), M13-590 (ENDURANCE-I), M14-730 (EXPEDITION-II) und M15-594 (CERTAIN-I). Aus der Studie M15-594 (CERTAIN-I) liegen dabei getrennte Ergebnisse für Patienten mit oder ohne schwere Nierenfunktionsstörung vor.

Mortalität

Für den Großteil der Studien wurde kein Todesfall beobachtet. Lediglich in Studie M14-867 (SURVEYOR-I) wurde ein Todesfall beobachtet (Todesursache: Adenokarzinom). Ein kausaler Zusammenhang mit G/P wird nicht angenommen.

SVR

In den Studien erreichten 97,1%-100% der Patienten gemäß Primäranalyse eine SVR₁₂. Insgesamt liegt die SVR₁₂ gepoolt über alle Studien hinweg bei 99,2%. Die Sensitivitätsanalysen zur SVR₁₂ bestätigen jeweils die sehr hohen Ansprechraten und zeigen teilweise sogar noch höhere SVR₁₂-Raten. Die SVR₂₄ zeigt in den Einzelstudien jeweils ähnliche Ergebnisse und die gepoolte SVR₂₄ liegt bei 97,9%. Für Studie M14-730 (EXPEDITION-II) lagen noch keine SVR₂₄-Daten vor.

Symptomatik anhand des FSS

Für diesen Endpunkt waren Ergebnisse aus den Studien M14-867 (SURVEYOR-I), M14-730 (EXPEDITION-II) und M15-594 (CERTAIN-I) mit und ohne Nierenfunktionsstörung verfügbar.

Ein Anstieg des FSS-Gesamtscores entspricht einer Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik. Ein Ansprechen hinsichtlich des FSS-Gesamtscores (Anstieg des Scores um $\geq 0,7$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik.

Hinsichtlich des FSS sprachen zu Behandlungsende 28,3% der Patienten und 12 Wochen nach Behandlungsende 27,2% der Patienten an.

In Studien M14-867 (SURVEYOR-I), M14-730 (EXPEDITION-II) und M15-594 (CERTAIN-I) ohne Nierenfunktionsstörung liegt die mittlere Veränderung des FSS-

Gesamtscores von Baseline zu Behandlungsende zwischen -0,2 und 0,0 Punkten. In Studie M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörung) lag dieser Wert bei -1,5. Da hier nur drei Patienten eingeschlossen sind, sind diese und auch die Ergebnisse 12 Wochen nach Behandlungsende (mittlere Veränderung 1,0) jedoch wenig aussagekräftig. In den weiteren Studien lag die mittlere Veränderung des FSS-Gesamtscore 12 Wochen nach Behandlungsende zwischen -0,3 und 0,1.

Insgesamt liegt die mittlere Veränderung über die Studien hinweg gepoolt sowohl bei Behandlungsende als auch 12 Wochen nach Behandlungsende bei -0,1 Punkten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D

Für diesen Endpunkt lagen Ergebnisse aus den Studien M14-867 (SURVEYOR-I), M13-590 (ENDURANCE-I), M14-730 (EXPEDITION-II) und M15-594 (CERTAIN-I) mit und ohne Nierenfunktionsstörung vor.

Ein Ansprechen hinsichtlich des EQ-5D VAS (Anstieg des Wertes um ≥ 10 Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ein Anstieg des jeweiligen Score (EQ-5D VAS und EQ-5D Health Index Score) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In den Responderanalysen zeigte sich eine Verbesserung der Lebensqualität bei 25,8% der Patienten zu Behandlungsende und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 32,0% der Patienten.

Über alle Studien gepoolt stieg der mittlere EQ-5D VAS von Baseline zu Behandlungsende um 2,2 Punkte an. Die niedrigste mittlere Veränderung von -0,5 wurde hierbei in Studie M14-730 (EXPEDITION-II) beobachtet. Die höchste mittlere Veränderung von 9,3 wurde in Studie M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörung) beobachtet. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende stieg der mittlere EQ-5D VAS sogar um 3,8 Punkte an. Die mittleren Veränderungen in den einzelnen Studien lagen hierbei zwischen 0,7 und 7,4 Punkte.

Der EQ-5D Health Index Score stieg von Baseline zu Behandlungsende lediglich in Studie M14-867 (SURVEYOR-I) um durchschnittlich 0,04 und in der Studie M15-594 (CERTAIN-I) um 0,02 Punkte an. In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) veränderte sich der Score um -0,03 Punkte. In den anderen Studien veränderte sich der mittlere EQ-5D Health Index Score nicht. 12 Wochen nach Behandlungsende ist der mittlere EQ-5D Health Index Score im Vergleich zu Baseline um 0,01 Punkte verändert.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36

Für diesen Endpunkt waren Ergebnisse aus den Studien M14-867 (SURVEYOR-I) und M14-730 (EXPEDITION-II) verfügbar.

Ein Ansprechen hinsichtlich der Subscores MCS und PCS des SF-36 (Anstieg des jeweiligen Scores um $\geq 2,5$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der

gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ein Anstieg des jeweiligen Score (PCS und MCS) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In den Responderanalysen zum PCS sprachen zu Behandlungsende insgesamt 35,7% der Patienten und 12 Wochen nach Behandlungsende 35,0% der Patienten an.

In den Responderanalysen zum MCS zeigten zu Behandlungsende insgesamt 41,7% der Patienten und 12 Wochen nach Behandlungsende 47,0% der Patienten eine Verbesserung der Lebensqualität.

In den Studien nahm der mittlere PCS bis Behandlungsende um 0,5 Punkte, bzw. 1,1 Punkte zu, über beide Studien hinweg gepoolt liegt die mittlere Veränderung somit bei 0,9 Punkten. 12 Wochen nach Behandlungsende nahm der PCS in beiden Studien um 0,8 Punkte zu.

Der mittlere MCS nahm in den Studien um 1,6 Punkte, bzw. um 2,0 Punkte bis Behandlungsende zu, während der mittlere MCS 12 Wochen nach Behandlungsende um 2,7 bzw. 1,5 Punkte zugenommen hat. Das gepoolte Ergebnis liegt bei 1,9 bzw. 1,8 Punkten.

Unerwünschte Ereignisse

Die Gesamtraten der UE lagen in den Studien M14-867 (SURVEYOR-I), M14-730 (EXPEDITION-II) und M15-594 (CERTAIN-I) ohne Nierenfunktionsstörung zwischen 58,3% und 67,6%. Bei allen Patienten mit Nierenfunktionsstörung in der Studie M15-594 (CERTAIN-I) trat mindestens ein UE auf. Damit ergibt sich eine über die Studien hinweg gepoolte Gesamtrate UE von 61%. SUE traten über die Studien hinweg bei 0,8%-3,4% der Patienten (gepoolt: 1,8%) und UE vom Grad ≥ 3 bei 2,6%-3,4% der Patienten (gepoolt: 3,0%) auf. Insgesamt musste lediglich ein Patient in Studie M14-867 (SURVEYOR-I) die Therapie aufgrund eines UE vorzeitig beenden. UE von speziellem Interesse traten insgesamt selten in den Studien auf. So lagen die Raten für Ereignisse wie Hautausschlag, Anämien, Asthenie und Reizbarkeit über alle Studien gepoolt deutlich unter 5%. 4,9% der Patienten hatten Pruritus, 4,6% der Patienten berichteten von Schlaflosigkeit, 7,9% der Patienten hatten mindestens ein Müdigkeits-Ereignis (Fatigue) und 5,4% der Patienten berichteten von Übelkeit. Das häufigste UE von speziellem Interesse waren Kopfschmerzen, welches von 13,7% der Patienten über alle Studien hinweg berichtet wurde.

HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2)

Für diese Population wurden Ergebnisse aus vier Studien eingeschlossen: M14-172 (EXPEDITION-I), M14-730 (EXPEDITION-II), M15-462 (EXPEDITION-IV) und M15-594 (CERTAIN-I).

Mortalität

Insgesamt wurden drei Todesfälle beobachtet (Todesursache: zweimal Schlaganfall, einmal Gehirnblutung). Zwei davon in Studie M14-172 (EXPEDITION-I) und einer in Studie M15-462 (EXPEDITION-IV). Ein kausaler Zusammenhang mit G/P wird für keinen der Todesfälle angenommen.

SVR

In der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) erreichten alle Patienten eine SVR₁₂. In den Studien M14-172 (EXPEDITION-I) und M15-594 (CERTAIN-I) waren es 98,9%, bzw. 97,6% der Patienten, die eine SVR₁₂ erreicht haben. Lediglich in Studie M15-462 (EXPEDITION-IV) lag der Anteil mit 81,8% der Patienten etwas niedriger gegenüber den anderen Studien. Dieses Ergebnis beruht jedoch auf kleinen Fallzahlen: 9 von 11 Patienten erreichten eine SVR₁₂. Insgesamt lag die SVR₁₂ über alle Studien hinweg bei 97,4%. Bis auf Studie M14-172 (EXPEDITION-I) entsprachen die Werte für die SVR₂₄-Rate den Werten der SVR₁₂-Rate. Für Studie M14-730 (EXPEDITION-II) lagen noch keine SVR₂₄-Daten vor. Die Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der Primäranalyse.

Symptomatik anhand des FSS

Für diesen Endpunkt liegen Ergebnisse aus den Studien M14-172 (EXPEDITION-I), M14-730 (EXPEDITION-II), M15-462 (EXPEDITION-IV) und M15-594 (CERTAIN-I) vor.

Ein Anstieg des FSS-Gesamtscores entspricht einer Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik. Ein Ansprechen hinsichtlich des FSS-Gesamtscores (Anstieg des Scores um $\geq 0,7$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik.

In den Responderanalysen sprachen zu Behandlungsende insgesamt 24,1% aller Patienten und 12 Wochen nach Behandlungsende 27,2% der Patienten an.

Bei HCV-Genotyp-1-Patienten mit kompensierter Zirrhose betrug die mittlere Veränderung des FSS-Gesamtscores von Baseline bis Behandlungsende sowie bis 12 Wochen nach Behandlungsende über alle Studien hinweg -0,2 Punkte.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D

Für diesen Endpunkt liegen Ergebnisse aus den Studien M14-172 (EXPEDITION-I), M14-730 (EXPEDITION-II), M15-462 (EXPEDITION-IV) und M15-594 (CERTAIN-I) vor.

Ein Anstieg des jeweiligen Score (EQ-5D VAS und EQ-5D Health Index Score) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ein Ansprechen hinsichtlich des EQ-5D VAS (Anstieg des Wertes um ≥ 10 Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In den Responderanalysen zum EQ-5D VAS sprachen zu Behandlungsende insgesamt 40,1% der Patienten und 12 Wochen nach Behandlungsende 46,2% der Patienten an.

Ein Anstieg des jeweiligen Score (EQ-5D VAS und EQ-5D Health Index Score) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Für die Patienten aller Studien zeigt sich zu Behandlungsende ein mittlerer Anstieg des EQ-5D VAS von 4,1 Punkten und zu 12 Wochen nach Behandlungsende ein Anstieg von 5,1 Punkten im Vergleich zu Baseline. Die höchsten Veränderungen erreichten jeweils die

Patienten aus Studie M15-462 (EXPEDITION-IV) mit einem Anstieg von 5,4 Punkten im Mittel nach Behandlungsende und 14,6 Punkten im Mittel 12 Wochen nach Behandlungsende.

Für den Health Index Score zeigte sich über alle Studien hinweg ein mittlerer Anstieg zu Behandlungsende und 12 Wochen nach Behandlungsende von 0,04 Punkten. Die höchste Veränderung zu Behandlungsende erreichten die Patienten aus der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) mit 0,08 Punkten und 12 Wochen nach Behandlungsende die der Studie M15-462 (EXPEDITION-IV) mit 0,18 Punkten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36

Für diesen Endpunkt lagen Ergebnisse aus den Studien M14-172 (EXPEDITION-I), M14-730 (EXPEDITION-II) und M15-462 (EXPEDITION-IV) vor.

Ein Ansprechen hinsichtlich der Subscores MCS und PCS des SF-36 (Anstieg des jeweiligen Scores um $\geq 2,5$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ein Anstieg des jeweiligen Score (PCS und MCS) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In den Responderanalysen zum PCS sprachen zu Behandlungsende insgesamt 38,8% der Patienten und 12 Wochen nach Behandlungsende 49,5% der Patienten an.

In den Responderanalysen zum MCS sprachen zu Behandlungsende insgesamt 51,5% der Patienten und 12 Wochen nach Behandlungsende 54,4% der Patienten an.

Der PCS nahm bis Behandlungsende um durchschnittlich 1,2 Punkte (-0,6 bis 2,8 Punkte Veränderung in den Einzelstudien) zu. 12 Wochen nach Behandlungsende nahm der PCS im Mittel zwischen 1,9 und 2,6 (gepoolt: 2,0) zu.

Der MCS nahm bis Behandlungsende um durchschnittlich 2,8 Punkte (0,6 bis 4,1 Punkte Veränderung in den Einzelstudien) zu. 12 Wochen nach Behandlungsende lag die mittlere Veränderung bei 4,6 Punkten. Auch hier wies Studie M15-462 (EXPEDITION-IV) mit 0,6 Punkten zu Behandlungsende und -0,4 Punkten 12 Wochen nach Behandlungsende die niedrigsten Werte auf.

Unerwünschte Ereignisse

Die über die Studien hinweg gepoolte Gesamtrate UE lag bei 68,6%. SUE traten über die Studien hinweg gepoolt bei 9,8% und UE vom Grad ≥ 3 bei 9,2% der Patienten auf. Insgesamt mussten lediglich zwei Patienten (in Studie M15-462 [EXPEDITION-IV] und M15-594 [CERTAIN-I]) die Therapie aufgrund eines UE vorzeitig beenden. UE von speziellem Interesse traten insgesamt selten in den Studien auf. So lagen die Raten für Ereignisse wie Hautausschlag, Anämien, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit und Asthenie über alle Studien gepoolt jeweils deutlich unter 5%. 9,8% der Patienten hatten Pruritus, 7,8% der Patienten berichteten von Übelkeit und 9,2% der Patienten hatten Kopfschmerzen. Das häufigste UE von

speziellem Interesse war Müdigkeit (Fatigue), was von 12,4% der Patienten über alle Studien hinweg berichtet wurde.

HCV-Genotyp-2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1)

Für diese Population wurden Ergebnisse aus drei Studien eingeschlossen: M14-868 (SURVEYOR-II), M14-730 (EXPEDITION-II) und M15-594 (CERTAIN-I). Aus der Studie M15-594 (CERTAIN-I) liegen dabei getrennte Ergebnisse für Patienten mit oder ohne schwere Nierenfunktionsstörung vor.

Mortalität

Es wurde ein Todesfall in Studie M14-868 (SURVEYOR-II) beobachtet (Todesursache: Pneumonie). Ein kausaler Zusammenhang mit G/P wird nicht angenommen.

SVR

In den Studien erreichten 98,0%-100% der Patienten gemäß Primäranalyse eine SVR₁₂. Über alle Studien hinweg liegt die SVR₁₂-Rate bei 98,1%. Die SVR₂₄-Rate ist in den einzelnen Studien ähnlich. Die Sensitivitätsanalysen zur SVR₁₂ bestätigen die sehr hohen Ansprechraten und zeigen sogar noch höhere SVR₁₂-Raten. Die gepoolte SVR₂₄-Rate liegt hierbei bei 96,6%. Für Studie M14-730 (EXPEDITION-II) lagen noch keine SVR₂₄-Daten vor.

Symptomatik anhand des FSS

Hierzu lagen Ergebnisse aus den Studien M14-868 (SURVEYOR-II), M14-730 (EXPEDITION-II) und M15-594 (CERTAIN-I) mit Nierenfunktionsstörung vor.

Ein Anstieg des FSS-Gesamtscores entspricht einer Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik. Ein Ansprechen hinsichtlich des FSS-Gesamtscores (Anstieg des Scores um $\geq 0,7$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik.

In den Responderanalysen sprachen zu Behandlungsende insgesamt 23,1% der Patienten und 12 Wochen nach Behandlungsende 18,1% der Patienten an (hinsichtlich Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik).

Insgesamt liegt die mittlere Veränderung des FSS-Gesamtscores über die Studien hinweg von Baseline bis Behandlungsende bei -0,2 Punkten und 12 Wochen nach Behandlungsende bei -0,4 Punkten. Zu Behandlungsende lag die mittlere Veränderung zwischen -0,6 und 0,7. 12 Wochen nach Behandlungsende lagen die Werte für die mittlere Veränderung des FSS-Gesamtscores zwischen -0,4 und 0,2.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D

Für diesen Endpunkt lagen Ergebnisse aus den Studien M14-868 (SURVEYOR-II), M14-730 (EXPEDITION-II) und M15-594 (CERTAIN-I) mit Nierenfunktionsstörung vor.

Ein Anstieg des jeweiligen Score (EQ-5D VAS und EQ-5D Health Index Score) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ein Ansprechen hinsichtlich

des EQ-5D VAS (Anstieg des Wertes um ≥ 10 Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In den Responderanalysen sprachen zu Behandlungsende insgesamt 34,0% der Patienten und 12 Wochen nach Behandlungsende 33,7% der Patienten an.

Über alle Studien gepoolt stieg der EQ-5D VAS von Baseline bis Behandlungsende im Mittel um 4,5 Punkte an. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende stieg der EQ-5D VAS im Mittel um 5,3 Punkte an. Der niedrigste Wert wurde jeweils in der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) beobachtet mit -5,4 Punkten bei Behandlungsende und -4,9 Punkten 12 Wochen nach Behandlungsende.

Der Health Index Score für die Patienten aus allen Studien ändert sich im Mittel zu Behandlungsende um 0,02 Punkte und 12 Wochen nach Behandlungsende um 0,03 Punkte. Der niedrigste Wert wurde jeweils in der Studie M14-730 (EXPEDITION-II) beobachtet mit -0,04 bzw. -0,03 Punkte.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36

Für diesen Endpunkt lagen Ergebnisse aus den Studien M14-868 (SURVEYOR-II) und M14-730 (EXPEDITION-II) vor.

Ein Ansprechen hinsichtlich der Subscores MCS und PCS des SF-36 (Anstieg des jeweiligen Scores um $\geq 2,5$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ein Anstieg des jeweiligen Score (PCS und MCS) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In den Responderanalysen sprachen zu Behandlungsende insgesamt 42,7% der Patienten und 12 Wochen nach Behandlungsende 47,8% der Patienten hinsichtlich des PCS an.

In den Responderanalysen zum MCS sprachen zu Behandlungsende insgesamt 43,8% der Patienten und 12 Wochen nach Behandlungsende 48,3% der Patienten an.

In den Studien veränderte sich der mittlere PCS bis Behandlungsende um -0,6 Punkte in Studie M14-730 (EXPEDITION-II) und um 2,2 Punkte in Studie M14-868 (SURVEYOR-II). Über beide Studien gepoolt nahm der mittlere PCS um 2,1 Punkte zu. Bis 12 Wochen nach Behandlungsenden nahm der gepoolte PCS ebenfalls um 2,1 Punkte zu.

Der gepoolte mittlere MCS lag von Baseline bis Behandlungsende bei 2,1 Punkten und bis 12 Wochen nach Behandlungsende bei 2,8 Punkten. Hierbei verschlechterte sich der mittlere Score in Studie M14-730 (EXPEDITION-II) um -0,8, bzw. -2,6 Punkte.

Unerwünschte Ereignisse

Die Gesamtraten der UE lagen in den Studien zwischen 62,4% und 77,8%, womit sich eine über die Studien hinweg gepoolte Gesamtrate von 63,4% ergibt. SUE traten lediglich in Studie M14-868 (SURVEYOR-II) bei drei Patienten auf und UE vom Grad ≥ 3 zwischen 0,0% und 28,6% in den Studien (gepoolt: 2,8%). Es musste kein Patient die Therapie

aufgrund eines UE abbrechen. Das über die Studien gepoolte Auftreten von Hautauschlag lag bei 0,5%, von Pruritus bei 1,9%, von Müdigkeit (Fatigue) bei 15,5%, von Übelkeit bei 11,7% und von Kopfschmerzen bei 10,8%.

HCV-Genotyp-2-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2)

Für diese Population wurden Ergebnisse aus vier Studien eingeschlossen: M14-172 (EXPEDITION-I), M14-730 (EXPEDITION-II), M15-462 (EXPEDITION-IV) und M15-594 (CERTAIN-I). Aus der Studie M15-594 (CERTAIN-I) liegen dabei getrennte Ergebnisse für Patienten mit oder ohne schwere Nierenfunktionsstörung vor.

Mortalität

Es wurde ein Todesfall in Studie M14-172 (EXPEDITION-I) beobachtet (Todesursache: Alkoholismus und koronaren Herzkrankheit). Ein kausaler Zusammenhang mit G/P wird nicht angenommen.

SVR

Lediglich ein Patient in Studie M14-730 (EXPEDITION-II) erreichte die SVR₁₂ nicht. In den anderen Studien erreichten alle Patienten gemäß Primäranalyse die SVR₁₂, womit über alle Studien gepoolt die SVR₁₂ bei 98,3% liegt. Auch die Sensitivitätsanalysen zur SVR₁₂ bestätigen die hohen Ansprechraten und weisen in allen Studien SVR₁₂-Raten von 100% auf. Die gepoolte SVR₂₄ liegt bei 98,2%. Für Studie M14-730 (EXPEDITION-II) lagen noch keine SVR₂₄-Daten vor.

Symptomatik anhand des FSS

Für diesen Endpunkt lagen Ergebnisse aus den Studien M14-172 (EXPEDITION-I), M14-730 (EXPEDITION-II), M15-462 (EXPEDITION-IV) und M15-594 (CERTAIN-I) mit und ohne Nierenfunktionsstörung vor.

Ein Anstieg des FSS-Gesamtscores entspricht einer Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik. Ein Ansprechen hinsichtlich des FSS-Gesamtscores (Anstieg des Scores um $\geq 0,7$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik.

In den Responderanalysen lag die Ansprechraten zu Behandlungsende für die gepoolten Analysen bei 34,0% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 32,1%.

Über die Studien hinweg liegt die mittlere Veränderung des FSS-Gesamtscores von Baseline zu Behandlungsende zwischen -1,1 und 1,1 Punkten. Der höchste Wert wurde in Studie M15-462 (EXPEDITION-IV) und der niedrigste Wert in Studie M15-594 (CERTAIN-I) bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung gemessen. Aufgrund der niedrigen Patientenzahl in beiden Studien sind diese Werte jedoch wenig aussagekräftig. 12 Wochen nach Behandlungsende lag die mittlere Veränderung des FSS-Gesamtscores in den Studien zwischen -0,0 und 0,4. Insgesamt liegt die mittlere Veränderung des FSS-Gesamtscores über die Studien hinweg sowohl bei Behandlungsende als auch 12 Wochen nach Behandlungsende bei 0,2 Punkten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D

Für diesen Endpunkt lagen Ergebnisse aus den Studien M14-172 (EXPEDITION-I), M14-730 (EXPEDITION-II), M15-462 (EXPEDITION-IV) und M15-594 (CERTAIN-I) mit und ohne Nierenfunktionsstörung vor.

Ein Anstieg des jeweiligen Score (EQ-5D VAS und EQ-5D Health Index Score) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ein Ansprechen hinsichtlich des EQ-5D VAS (Anstieg des Wertes um ≥ 10 Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In den Responderanalysen lag die Ansprechrates zu Behandlungsende für die gepoolten Ergebnisse bei 34,0% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 26,8%.

Über allen Studien hinweg veränderte sich der mittlere EQ-5D VAS von Baseline bis Behandlungsende zwischen -3,8 und 10,0 Punkten. Die niedrigste mittlere Veränderung wurde hierbei in Studie M15-462 (EXPEDITION-IV) beobachtet. Die höchste mittlere Veränderung von 10,0 wurde in Studie M15-594 (CERTAIN-I) (mit Nierenfunktionsstörung) beobachtet. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende stieg der mittlere EQ-5D VAS um 2,2 Punkte an. Die mittleren Veränderungen lagen hierbei zwischen -11,3 und 6,1 Punkte.

Über alle Studien hinweg veränderte sich der mittlere EQ-5D Health Index Score um 0,04 Punkte zu Behandlungsende und um 0,03 Punkte bis 12 Wochen nach Behandlungsende. Die größte Veränderung zu Behandlungsende war hier in den Studien M15-462 (EXPEDITION-IV) und M15-594 (CERTAIN-I) mit jeweils 0,06 Punkten im Mittel zu beobachten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36

Für diesen Endpunkt lagen Ergebnisse aus den Studien M14-172 (EXPEDITION-I), M14-730 (EXPEDITION-II) und M15-462 (EXPEDITION-IV).

Ein Ansprechen hinsichtlich der Subscores MCS und PCS des SF-36 (Anstieg des jeweiligen Scores um $\geq 2,5$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ein Anstieg des jeweiligen Score (PCS und MCS) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In den Responderanalysen für den PCS lag die Ansprechrates zu Behandlungsende für die gepoolten Ergebnisse bei 42,9% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 44,1%.

In den Responderanalysen für den MCS lag die Ansprechrates zu Behandlungsende für die gepoolten Ergebnisse bei 51,4% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 47,1%.

Über die Studien hinweg nahm der mittlere Score des PCS von Baseline bis Behandlungsende um 0,4 und bis 12 Wochen nach Behandlungsende um 2,4 Punkte zu.

Der mittlere MCS nahm in den Studien um 1,2 Punkte, bzw. um 2,5 Punkte bis Behandlungsende zu, während der mittlere MCS 12 Wochen nach Behandlungsende sich um

1,9 bzw. -1,6 Punkte verändert hat. Die gepoolten Ergebnisse lagen hierbei bei einem Anstieg von 1,3 Punkte bis Behandlungsende und 1,5 Punkte 12 Wochen nach Behandlungsende.

Unerwünschte Ereignisse

Die Gesamtraten der UE lagen in den Studien zwischen 64,5% und 100%, womit sich eine über die Studien hinweg gepoolte Gesamtrate UE von 79,3% ergibt. SUE traten gepoolt über die Studien hinweg bei 6,9% und UE vom Grad ≥ 3 bei 8,6% der Patienten auf. Lediglich ein Patient in Studie M14-730 (EXPEDITION-II) und ein Patient in Studie M15-594 (CERTAIN-I) musste die Therapie aufgrund eines UE abbrechen. In den über die Studien gepoolten Analysen trat Hautauschlag bei 1,7%, Pruritus bei 19,0%, Übelkeit bei 3,4% und Kopfschmerzen bei 6,9% der Patienten auf.

Therapienaive HCV-Genotyp-3-infizierte Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1)

Für diese Population wurden Ergebnisse aus drei Studien eingeschlossen: M14-868 (SURVEYOR-II), M13-594 (ENDURANCE-III) und M14-730 (EXPEDITION-II).

Mortalität

Ein Patient dieser Population verstarb in der Studie M13-594 (ENDURANCE-III) (Todesursache: Heroinüberdosis). Ein kausaler Zusammenhang mit G/P wird nicht angenommen.

SVR

Zwischen 94,9% und 96,6% der Patienten erreichten gemäß der Primäranalyse eine SVR₁₂. Über alle Studien hinweg ergibt eine gepoolte Analyse eine SVR₁₂-Rate von 95,1%. In den Sensitivitätsanalysen der Primäranalyse zeigen sich ähnliche oder höhere SVR-Raten. Die SVR₂₄-Rate liegt für die gepoolte Analyse mit 91,8% etwas niedriger.

Symptomatik anhand des FSS

Für diesen Endpunkt lagen Ergebnisse aus allen drei eingeschlossenen Studien vor.

Ein Anstieg des FSS-Gesamtscores entspricht einer Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik. Ein Ansprechen hinsichtlich des FSS-Gesamtscores (Anstieg des Scores um $\geq 0,7$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik.

In den Responderanalysen lag die Ansprechrate zu Behandlungsende bei 15,7% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 18,0%.

Bis Behandlungsende nahm der FSS-Gesamtscore in allen drei Studien um 0,4 bis 0,5 Punkte ab. Insgesamt ergab sich damit über alle Studien hinweg eine mittlere Änderung um -0,5 Punkte bis Behandlungsende. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende nahm der FSS-Gesamtscore jeweils weiter ab und die mittlere Veränderung lag über alle Studien hinweg bei -0,6 Punkten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D

Auch für diesen Fragebogen wurden in allen drei Studien Ergebnisse berichtet.

Ein Anstieg des jeweiligen Score (EQ-5D VAS und EQ-5D Health Index Score) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ein Ansprechen hinsichtlich des EQ-5D VAS (Anstieg des Wertes um ≥ 10 Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In den Responderanalysen sprachen bis Behandlungsende 38,0% der Patienten und bis 12 Wochen nach Behandlungsende 47,7% der Patienten an.

Der EQ-5D VAS veränderte sich bis Behandlungsende im Mittel über alle Studien hinweg um 6,7 Punkte. Die Veränderungen der Einzelstudien reichten dabei von 4,9 bis 11,5 Punkte. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende veränderte sich der Score des EQ-5D VAS durchschnittlich um 7,7 Punkte (gepoolt). Die Ergebnisse der Einzelstudien lagen zwischen 6,4 und 14,4 Punkten mittlerer Veränderung.

Der EQ-5D Health Index Score veränderte sich bis Behandlungsende im Mittel über alle Studien hinweg um 0,04 Punkte. Die Veränderungen der Einzelstudien reichten dabei von 0,03 bis 0,08 Punkte. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende veränderte sich der EQ-5D Health Index Score durchschnittlich um 0,06 Punkte (gepoolt). Die Ergebnisse der Einzelstudien lagen zwischen 0,05 und 0,08 Punkten mittlerer Veränderung.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36

Auch für diesen Fragebogen wurden in allen drei Studien Ergebnisse berichtet.

Ein Ansprechen hinsichtlich der Subscores MCS und PCS des SF-36 (Anstieg des jeweiligen Scores um $\geq 2,5$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ein Anstieg des jeweiligen Score (PCS und MCS) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In den Responderanalysen der gepoolten Ergebnisse zum PCS sprachen bis Behandlungsende 48,1% der Patienten und 12 Wochen nach Behandlungsende 48,2% der Patienten an.

In den Responderanalysen der gepoolten Ergebnisse zum MCS sprachen bis Behandlungsende 49,7% der Patienten und 12 Wochen nach Behandlungsende 50,8% der Patienten an.

Der PCS nahm über alle Studien hinweg bis zum Behandlungsende um durchschnittlich 2,7 Punkte zu. Die mittleren Veränderungen der Einzelstudien lagen dabei zwischen 2,0 und 2,9 Punkten. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende lag die mittlere Veränderung über alle Studien hinweg bei durchschnittlich 2,9 Punkten, während die Einzelstudienresultate mittlere Veränderungen zwischen 1,3 und 3,3 Punkten zeigten.

Der MCS veränderte sich über alle Studien hinweg bis zum Behandlungsende um durchschnittlich 2,9 Punkte. Die Einzelstudienresultate lagen dabei zwischen 2,7 und

3,3 Punkten. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende veränderte sich der Score im Mittel um 3,9 Punkte über alle Studien hinweg. In den Einzelstudien lag die mittlere Veränderung zwischen 3,7 und 4,5 Punkten.

Unerwünschte Ereignisse

Die über die Studien hinweg gepoolte Gesamtrate UE lag bei 66,3%. SUE und UE vom Grad ≥ 3 traten über die Studien hinweg gepoolt bei jeweils 1,4% der Patienten auf. Kein Patient brach die Therapie aufgrund eines UE vorzeitig ab. UE von speziellem Interesse traten insgesamt selten in den Studien auf. So lagen die Raten für Ereignisse wie Hautausschlag, Anämien, Schlaflosigkeit, Asthenie und Reizbarkeit über alle Studien gepoolt jeweils unter 2%. 2,4% der Patienten hatten Pruritus, 13,9% der Patienten berichteten von Müdigkeit (Fatigue) und 11,1% der Patienten von Übelkeit. Das häufigste UE von speziellem Interesse war Kopfschmerz, welcher von 19,2% der Patienten über alle Studien hinweg berichtet wurde.

Therapienaive HCV-Genotyp-3-infizierte Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2)

Für diese Population wurden Ergebnisse aus vier Studien eingeschlossen: M14-868 (SURVEYOR-II), M14-730 (EXPEDITION-II), M15-462 (EXPEDITION-IV) und M15-594 (CERTAIN-I).

Mortalität

In keiner der Studien trat ein Todesfall auf.

SVR

Zwischen 75,0% und 100% der Patienten erreichten gemäß der Primäranalyse eine SVR₁₂. Über alle Studien hinweg ergab dies in den gepoolten Analysen eine SVR₁₂ von 97,2%. In den Sensitivitätsanalysen der Primäranalyse zeigten sich ähnliche oder höhere SVR-Raten. Die SVR₂₄ liegt mit insgesamt 95,5% etwas niedriger.

Symptomatik anhand des FSS

Für diesen Endpunkt lagen Ergebnisse aus den Studien M14-868 (SURVEYOR-II), M14-730 (EXPEDITION-II) und M15-594 (CERTAIN-I) vor.

Ein Anstieg des FSS-Gesamtscores entspricht einer Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik. Ein Ansprechen hinsichtlich des FSS-Gesamtscores (Anstieg des Scores um $\geq 0,7$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik.

In den Responderanalysen liegt die Ansprechrate zu Behandlungsende bei 19,4% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 17,9%.

Bis Behandlungsende nahm der FSS-Gesamtscore in zwei Studien um 0,3 bzw. 1 Punkt ab. In der Studie M15-594 (CERTAIN-I) nahm der Gesamtscore bis Behandlungsende um durchschnittlich 0,1 Punkt zu. Insgesamt ergibt sich damit über alle Studien hinweg eine

mittlere Veränderung um -0,3 Punkte bis Behandlungsende. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende änderte sich die mittlere Veränderung lediglich in Studie M14-730 (EXPEDITION-II); die mittlere Veränderung liegt über alle Studien hinweg bei ebenfalls -0,3 Punkten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D

Hierzu lagen Ergebnisse aus den Studien M14-868 (SURVEYOR-II), M14-730 (EXPEDITION-II) und M15-594 (CERTAIN-I) vor.

Ein Anstieg des jeweiligen Score (EQ-5D VAS und EQ-5D Health Index Score) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ein Ansprechen hinsichtlich des EQ-5D VAS (Anstieg des Wertes um ≥ 10 Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In den Responderanalysen zu den gepoolten Ergebnissen sprachen bis Behandlungsende 32,3% der Patienten und bis 12 Wochen nach Behandlungsende 40,3% der Patienten an.

Der EQ-5D VAS veränderte sich bis Behandlungsende im Mittel über alle Studien hinweg um durchschnittlich 4,3 Punkte. Die Veränderungen der Einzelstudien reichten dabei von -4,7 bis 4,9 Punkte. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende veränderte sich der EQ-5D VAS durchschnittlich um 6,0 Punkte (gepoolt). Die Ergebnisse der Einzelstudien lagen zwischen -9,5 und 7,2 Punkten mittlerer Veränderung.

Der EQ-5D Health Index Score veränderte sich bis Behandlungsende im Mittel über alle Studien hinweg um 0,04 Punkte. Die Veränderungen der Einzelstudien reichten dabei von 0 bis 0,20 Punkte. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende veränderte sich der EQ-5D Health Index Score durchschnittlich um 0,01 Punkte (gepoolt). Die Ergebnisse der Einzelstudien lagen zwischen 0 und 0,12 Punkten mittlerer Veränderung.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36

Für diesen Endpunkt lagen Ergebnisse aus den Studien M14-868 (SURVEYOR-II) und M14-730 (EXPEDITION-II) vor.

Ein Ansprechen hinsichtlich der Subscores MCS und PCS des SF-36 (Anstieg des jeweiligen Scores um $\geq 2,5$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ein Anstieg des jeweiligen Score (PCS und MCS) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In den Responderanalysen der gepoolten Ergebnisse zum PCS sprachen bis Behandlungsende 40,7% der Patienten und 12 Wochen nach Behandlungsende 48,4% der Patienten an.

In den Responderanalysen der gepoolten Ergebnisse zum MCS sprachen bis Behandlungsende 49,2% der Patienten und 12 Wochen nach Behandlungsende 39,1% der Patienten an.

Der PCS nahm über beide Studien hinweg bis zum Behandlungsende um durchschnittlich 2,1 Punkte zu. Die mittleren Veränderungen der Einzelstudien liegen dabei bei 2,1 und 2,7 Punkten. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende lag die mittlere Veränderung über beide Studien hinweg bei durchschnittlich 2,4 Punkten, während die Einzelstudienergebnisse eine mittlere Veränderung von 2,2 und 2,4 Punkten zeigten.

Der MCS veränderte sich über beide Studien hinweg bis zum Behandlungsende um durchschnittlich 2,1 Punkte. Die Einzelstudienergebnisse lagen dabei bei 1,7 und 10,3 Punkten. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende veränderte sich der MCS im Mittel um -0,9 Punkte über beide Studien hinweg. In den Einzelstudien lag die mittlere Veränderung bei -1,1 und 1,8 Punkten.

Unerwünschte Ereignisse

Die über die Studien hinweg gepoolten Ergebnisse zur Gesamtrate UE lag bei 81,7%. SUE bzw. UE vom Grad ≥ 3 traten über die Studien hinweg bei 2,8% bzw. 5,6% der Patienten auf. Kein Patient brach die Therapie aufgrund eines UE vorzeitig ab. UE von speziellem Interesse traten insgesamt selten in den Studien auf. So lagen die Raten für Ereignisse wie Anämien, Schlaflosigkeit und Reizbarkeit über alle Studien gepoolt jeweils unter 2%. Hautausschlag, Pruritus und Asthenie traten jeweils bei unter 5% aller Patienten auf. 9,9% der Patienten berichteten Müdigkeit (Fatigue) und 9,9% der Patienten Übelkeit. Das häufigste UE von speziellem Interesse war Kopfschmerz, welches von 18,3% der Patienten über alle Studien hinweg berichtet wurde.

Vorbehandelte HCV-Genotyp-3-infizierte Patienten (Fragestellung 3.3)

Für diese Population wurden Ergebnisse aus einer Studie eingeschlossen: M14-868 (SURVEYOR-II).

Mortalität

Kein Patient verstarb während der Studie.

SVR

Von 73 Patienten aus der M14-868 (SURVEYOR-II)-Studie erreichten 69 (94,5%) eine SVR₁₂. Eine SVR₂₄ erreichten 93,2% der Patienten. In den Sensitivitätsanalysen zeigen sich ähnliche oder sogar noch höhere SVR-Raten.

Symptomatik anhand des FSS

Ein Anstieg des FSS-Gesamtscores entspricht einer Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik. Ein Anspringen hinsichtlich des FSS-Gesamtscores (Anstieg des Scores um $\geq 0,7$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik.

Bis Behandlungsende nahm der Gesamtscore in der Studie um durchschnittlich 0,1 Punkte ab. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende nahm der Gesamtscore um durchschnittlich

0,4 Punkte ab. In der Responderanalyse lag die Ansprechrate zu Behandlungsende bei 28,6% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 18,1%.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D

Ein Anstieg des jeweiligen Score (EQ-5D VAS und EQ-5D Health Index Score) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ein Ansprechen hinsichtlich des EQ-5D VAS (Anstieg des Wertes um ≥ 10 Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In den Responderanalysen sprachen bis Behandlungsende 28,6% der Patienten und bis 12 Wochen nach Behandlungsende 33,3% der Patienten an.

Der EQ-5D VAS veränderte sich bis Behandlungsende in der Studie um durchschnittlich 3,5 Punkte. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende veränderte sich der EQ-5D VAS durchschnittlich um 6,1 Punkte.

Der EQ-5D Health Index Score veränderte sich bis Behandlungsende im Mittel um 0,01 Punkte und bis 12 Wochen nach Behandlungsende im Mittel um 0,02 Punkte.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36

Ein Ansprechen hinsichtlich der Subscores MCS und PCS des SF-36 (Anstieg des jeweiligen Scores um $\geq 2,5$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ein Anstieg des jeweiligen Score (PCS und MCS) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In der Responderanalyse zum PCS sprachen bis Behandlungsende 44,9% der Patienten und 12 Wochen nach Behandlungsende 50,7% der Patienten an.

In der Responderanalyse zum MCS sprachen bis Behandlungsende 30,4% der Patienten und 12 Wochen nach Behandlungsende 43,8% der Patienten an.

Der PCS nahm bis zum Behandlungsende um durchschnittlich 2,7 Punkte zu. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende lag die mittlere Veränderung bei 3,1 Punkten.

Der MCS nahm bis zum Behandlungsende um durchschnittlich 0,7 Punkte ab. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende lag die mittlere Veränderung bei 2,3 Punkten.

Unerwünschte Ereignisse

In Studie M14-868 (SURVEYOR-II) berichteten 74,0% der Patienten mindestens ein UE und 6,8% der Patienten hatten mindestens ein SUE. UE vom Grad ≥ 3 traten bei 11,0% der Patienten auf. Therapieabbrüche aufgrund UE traten nicht auf. Jeweils ein Patient berichtete über Hautausschlag, Pruritus bzw. Anämien. Das häufigste UE von speziellem Interesse war mit 28,8% Müdigkeit (Fatigue).

HCV-Genotyp-4-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1)

Für diese Population wurden Ergebnisse aus zwei Studien eingeschlossen: M14-868 (SURVEYOR-II) und M14-730 (EXPEDITION-II).

Mortalität

Es wurde kein Todesfall beobachtet.

SVR

In den Studien erreichten 93,5%, bzw. 100% der Patienten gemäß Primäranalyse eine SVR₁₂. Insgesamt liegt die SVR₁₂-Rate über beide Studien bei 95,2%. Die Sensitivitätsanalysen zur SVR₁₂ bestätigen jeweils die sehr hohen Ansprechraten und zeigen sogar noch höhere SVR₁₂-Raten. In Studie M14-868 (SURVEYOR-II) liegt die SVR₂₄-Rate ebenfalls bei 93,5%, während in Studie M14-730 (EXPEDITION-II) noch keine SVR₂₄-Daten vorlagen.

Symptomatik anhand des FSS

Für diesen Endpunkt liegen Ergebnisse zu beiden Studien vor.

Ein Anstieg des FSS-Gesamtscores entspricht einer Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik. Ein Ansprechen hinsichtlich des FSS-Gesamtscores (Anstieg des Scores um $\geq 0,7$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik.

In den Responderanalysen der gepoolten Ergebnisse zum FSS-Gesamtscore sprachen bis Behandlungsende 25,5% der Patienten und 12 Wochen nach Behandlungsende 19,3% der Patienten an.

Die mittlere Veränderung des FSS-Gesamtscores lag in den Studien von Baseline bis Behandlungsende bei 0,3 Punkten in Studie M14-868 (SURVEYOR-II), bzw. bei -0,1 Punkten in Studie M14-730 (EXPEDITION-II) (gepoolt: 0,2) und bis 12 Wochen nach Behandlungsende bei jeweils -0,1 Punkt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D

Für diesen Endpunkt liegen Ergebnisse zu beiden Studien vor.

Ein Anstieg des jeweiligen Score (EQ-5D VAS und EQ-5D Health Index Score) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ein Ansprechen hinsichtlich des EQ-5D VAS (Anstieg des Wertes um ≥ 10 Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In den Responderanalysen der gepoolten Ergebnisse zum EQ-5D VAS sprachen bis Behandlungsende 25,5% der Patienten und 12 Wochen nach Behandlungsende 31,6% der Patienten an.

Über die beiden Studien hinweg stieg der mittlere Score des EQ-5D VAS von Baseline bis Behandlungsende um 1,7 Punkte an. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende stieg der mittlere

Score um 2,6 Punkte an, wobei sich dieser in Studie M14-868 (SURVEYOR-II) um 4,4 Punkte anstieg und in Studie M14-730 (EXPEDITION-II) um -2,1 Punkte abfiel.

Der mittlere Anstieg des EQ-5D Health Index Score betrug über beiden Studien hinweg 0,06 Punkte. Bis 12 nach Behandlungsende zeigte sich über beide Studien hinweg ein Anstieg des mittleren EQ-5D Health Index Score um 0,04 Punkte.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36

Für diesen Endpunkt liegen Ergebnisse zu beiden Studien vor.

Ein Ansprechen hinsichtlich der Subscores MCS und PCS des SF-36 (Anstieg des jeweiligen Scores um $\geq 2,5$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ein Anstieg des jeweiligen Score (PCS und MCS) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In den Responderanalysen der gepoolten Ergebnisse zum PCS sprachen bis Behandlungsende 32,1% der Patienten und 12 Wochen nach Behandlungsende 36,4% der Patienten an.

In den Responderanalysen der gepoolten Ergebnisse zum MCS sprachen bis Behandlungsende 33,9% der Patienten und 12 Wochen nach Behandlungsende 43,6% der Patienten an.

In den Studien veränderte sich der mittlere PCS bis Behandlungsende um 1,5 Punkte in Studie M14-868 (SURVEYOR-II) und um -0,2 Punkte in Studie M14-730 (EXPEDITION-II). Über beide Studien hinweg nahm der mittlere PCS um 1,0 Punkte zu. Bis 12 Wochen nach Behandlungsenden nahm der PCS aus den gepoolten Ergebnissen um 1,2 Punkte zu, wobei der mittlere Score in Studie M14-730 (EXPEDITION-II) (um -1,0) abnahm.

Der mittlere Score des MCS nahm in den Studien um -1,6 Punkte, bzw. um -0,6 Punkte bis Behandlungsende ab, während sich der mittlere Score des MCS 12 Wochen nach Behandlungsende um -0,8 bzw. 0,3 Punkte veränderte. Das gepoolte Ergebnis liegt bei -1,3 bzw. -0,5 Punkten.

Unerwünschte Ereignisse

Die Gesamtraten der UE lagen in den Studien bei 67,4% bzw. 75,0%, womit sich eine über beide Studien hinweg Rate von 69,4% ergibt. Es trat lediglich ein SUE und ein UE vom Grad ≥ 3 in der Studie M14-868 (SURVEYOR-II) auf. Kein Patient musste die Therapie aufgrund eines UE abbrechen. In den über beide Studien gepoolten Analysen trat Hautauschlag bei 3,2%, Pruritus bei 4,8%, Anämien bei 3,2%, Übelkeit bei 11,3% und Kopfschmerzen bei 16,1% der Patienten auf.

HCV-Genotyp-4-Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 4.2)

Für diese Population wurden Ergebnisse aus drei Studien eingeschlossen: M14-172 (EXPEDITION-I), M14-730 (EXPEDITION-II) und M15-462 (EXPEDITION-IV).

Mortalität

In den Studien wurde kein Todesfall beobachtet.

SVR

Gemäß Primäranalyse erreichten in den Studien alle Patienten eine SVR₁₂. Auch die Sensitivitätsanalysen zur SVR₁₂ bestätigen die hohen Ansprechraten und weisen in allen Studien SVR₁₂-Raten von 100% auf. Die SVR₂₄-Rate zeigt einen gepoolten Wert über alle Studien von 90% auf.

Symptomatik anhand des FSS

Hierzu lagen Ergebnisse aus allen drei Studien vor.

Ein Anstieg des FSS-Gesamtscores entspricht einer Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik. Ein Ansprechen hinsichtlich des FSS-Gesamtscores (Anstieg des Scores um $\geq 0,7$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik.

In den Responderanalysen für den FSS-Gesamtscore lag die Ansprechraten zu Behandlungsende und 12 Wochen nach Behandlungsende für die gepoolten Ergebnisse jeweils bei 25,0%.

Über die Studien hinweg liegt die mittlere Veränderung des FSS-Gesamtscores von Baseline zu Behandlungsende zwischen -2,4 und -0,2 Punkten. Die mittlere Veränderung der gepoolten Ergebnisse für den FSS-Gesamtscore lag hierbei -0,6 Punkten. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende lag die mittlere Veränderung zwischen -0,9 und 2,7 Punkten, woraus sich über alle Studien hinweg ein Wert von 0,0 Punkten ergibt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D

Hierzu lagen Ergebnisse aus allen drei Studien vor.

Ein Anstieg des jeweiligen Score (EQ-5D VAS und EQ-5D Health Index Score) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ein Ansprechen hinsichtlich des EQ-5D VAS (Anstieg des Wertes um ≥ 10 Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In den Responderanalysen für den EQ-5D VAS lag die Ansprechraten zu Behandlungsende für die gepoolten Ergebnisse bei 25,0% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 50,0%.

Über alle Studien hinweg stieg der mittlere EQ-5D VAS von Baseline bis Behandlungsende um 1,8 Punkte. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende stieg der mittlere EQ-5D VAS um 5,4 Punkte über alle Studien hinweg.

Der mittlere EQ-5D Health Index Score veränderte sich von Baseline bis Behandlungsende über alle Studien hinweg um -0,07 Punkte. Der niedrigste Wert wurde in der Studie M15-463

(EXPEDITION IV) mit -0,34 Punkten im Mittel beobachtet. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende stieg der mittlere EQ-5D Health Index Score um 0,09 Punkte an.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36

Hierzu lagen Ergebnisse aus allen drei Studien vor.

Ein Anstiegen hinsichtlich der Subscores MCS und PCS des SF-36 (Anstieg des jeweiligen Scores um $\geq 2,5$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ein Anstieg des jeweiligen Score (PCS und MCS) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In den Responderanalysen für den PCS lag die Ansprechrate für die gepoolten Ergebnisse zu Behandlungsende und 12 Wochen nach Behandlungsende bei jeweils 35,0%.

In den Responderanalysen für den MCS lag die Ansprechrate zu Behandlungsende für die gepoolten Ergebnisse bei 35,0% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 30,0%.

Über alle Studien hinweg stieg der mittlere PCS um 2,2 Punkte an. In den einzelnen Studien veränderte sich der mittlere PCS zwischen -5,6 und 3,7 Punkte. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende stieg der mittlere PCS über alle Studien hinweg um 3,1 Punkte. Hierbei veränderte sich der mittlere PCS in den einzelnen Studien zwischen -10,2 und 4,0 Punkten, wobei in Studie M14-730 (EXPEDITION-II) lediglich Ergebnisse für einen Patient berichtet wurden.

Von Baseline bis Behandlungsende hat sich für den mittleren MCS über alle Studien hinweg ein Anstieg von 0,4 Punkten gezeigt und bis 12 Wochen nach Behandlungsende ein Anstieg von 0,7 Punkten.

Unerwünschte Ereignisse

Die Gesamtrate der UE in Studie M14-730 (EXPEDITION-II) lag bei 0,0%. In den anderen Studien lag die Gesamtraten der UE zwischen 75,0% und 100%, womit sich eine über die Studien hinweg gepoolte Gesamtrate von 76,2% ergibt. SUE und UE vom Grad ≥ 3 traten über alle Studien hinweg zu je 14,3% auf. Insgesamt musste lediglich ein Patient in Studie M15-462 (EXPEDITION-IV) die Therapie aufgrund eines UE abbrechen. Das über die Studien gepoolte Auftreten von Hautauschlag lag bei 4,8%, von Pruritus bei 14,3%, von Müdigkeit (Fatigue) bei 14,3%, von Übelkeit bei 14,3% und von Kopfschmerzen bei 14,3%.

HCV-Genotyp-5/6-infizierte Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 5.1)

Für diese Population wurden Ergebnisse aus zwei Studien eingeschlossen: M14-868 (SURVEYOR-II) und M14-730 (EXPEDITION-II).

Mortalität

Kein Patient dieser Population verstarb.

SVR

91,7% bzw. 100% der Patienten erreichten gemäß der Primäranalyse eine SVR₁₂. Über beide Studien hinweg ergibt dies eine SVR₁₂ von 93,3%. In den Sensitivitätsanalysen der Primäranalyse zeigten sich stets 100% Ansprechraten. Die SVR₂₄ lag ebenfalls bei 100%.

Symptomatik anhand des FSS

Für diesen Endpunkt lagen Ergebnisse aus beiden eingeschlossenen Studien vor.

Ein Anstieg des FSS-Gesamtscores entspricht einer Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik. Ein Ansprechen hinsichtlich des FSS-Gesamtscores (Anstieg des Scores um $\geq 0,7$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik.

In den Responderanalysen der gepoolten Ergebnisse für den FSS-Gesamtscore lag die Ansprechrate zu Behandlungsende bei 14,3% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 14,3%.

Bis Behandlungsende veränderte sich der FSS-Gesamtscore um durchschnittlich -0,6 bzw. 0,7 Punkte. Insgesamt ergab sich damit über beide Studien hinweg eine mittlere Änderung um -0,3 Punkte bis Behandlungsende. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende nahm der FSS-Gesamtscore in beiden Studien ab und die mittlere Veränderung lag über beide Studien hinweg bei -0,5 Punkten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D

Auch hier wurden in beiden Studien Ergebnisse berichtet.

Ein Anstieg des jeweiligen Score (EQ-5D VAS und EQ-5D Health Index Score) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ein Ansprechen hinsichtlich des EQ-5D VAS (Anstieg des Wertes um ≥ 10 Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In den Responderanalysen der gepoolten Ergebnisse sprachen bis Behandlungsende sowie bis 12 Wochen nach Behandlungsende 50,0% der Patienten an.

Der EQ-5D VAS veränderte sich bis Behandlungsende im Mittel über beide Studien hinweg um 9,0 Punkte. Die Veränderungen der Einzelstudien reichten dabei von 0 bis 11,3 Punkte. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende veränderte sich der EQ-5D VAS durchschnittlich um 8,2 Punkte (gepoolt). Die Ergebnisse der Einzelstudien lagen zwischen 7,5 und 10,7 Punkten mittlerer Veränderung.

Der EQ-5D Health Index Score veränderte sich bis Behandlungsende im Mittel über beide Studien hinweg um 0 Punkte. Die Veränderungen der Einzelstudien reichten dabei von -0,06 bis 0,02 Punkte. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende veränderte sich der EQ-5D Health Index Score durchschnittlich um -0,03 Punkte (gepoolt). Die Ergebnisse der Einzelstudien lagen bei -0,06 und 0,09 Punkten mittlerer Veränderung.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36

Auch für diesen Endpunkt wurden in beiden Studien Ergebnisse berichtet.

Ein Ansprechen hinsichtlich der Subscores MCS und PCS des SF-36 (Anstieg des jeweiligen Scores um $\geq 2,5$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ein Anstieg des jeweiligen Score (PCS und MCS) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In den Responderanalysen der gepoolten Analysen für den PCS sprachen bis Behandlungsende 57,1% der Patienten und 12 Wochen nach Behandlungsende 35,7% der Patienten an.

In den Responderanalysen der gepoolten Ergebnisse des MCS sprachen bis Behandlungsende und auch bis 12 Wochen nach Behandlungsende 50,0% der Patienten an.

Der PCS nahm über beide Studien hinweg bis zum Behandlungsende um durchschnittlich 3,3 Punkte zu. Die mittleren Veränderungen der Einzelstudien lagen dabei bei -2,8 und 4,8 Punkten. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende lag die mittlere Veränderung über beide Studien hinweg bei durchschnittlich 2,3 Punkten, während die Einzelstudienresultate zwischen 3,2 und -0,9 Punkten lagen.

Der MCS veränderte sich über beide Studien hinweg bis zum Behandlungsende um durchschnittlich 0,1 Punkte. Die Einzelstudienresultate lagen dabei bei 1,3 und -4,5 Punkten. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende veränderte sich der MCS im Mittel um 1,4 Punkte über beide Studien hinweg. In den Einzelstudien lag die mittlere Veränderung zwischen -0,3 und 7,4 Punkten.

Unerwünschte Ereignisse

Die Gesamtrate UE über die Studien hinweg lag bei 73,3%. SUE, UE vom Grad ≥ 3 und Therapieabbrüche aufgrund von UE traten in den Studien nicht auf. Kein Patient brach die Therapie aufgrund eines UE vorzeitig ab. UE von speziellem Interesse traten insgesamt sehr selten in den Studien auf. Die Ereignisse Hautausschlag, Pruritus, Anämien, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Asthenie und Reizbarkeit traten gar nicht auf. 26,7% berichteten Müdigkeit (Fatigue) und 13,3% der Patienten hatten Kopfschmerzen.

HCV-Genotyp-5/6-infizierte Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 5.2)

Für diese Population wurden Ergebnisse aus einer Studie eingeschlossen: M14-172 (EXPEDITION-I).

Mortalität

Kein Patient verstarb während der Studie.

SVR

Alle neun eingeschlossenen Patienten erreichten sowohl eine SVR₁₂ als auch eine SVR₂₄; dies zeigt sich in der Primäranalyse und den Sensitivitätsanalysen.

Symptomatik anhand des FSS

Ein Anstieg des FSS-Gesamtscores entspricht einer Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik. Ein Ansprechen hinsichtlich des FSS-Gesamtscores (Anstieg des Scores um $\geq 0,7$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik.

In den Responderanalysen liegt die Ansprechrates zu Behandlungsende bei 16,7% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 12,5%.

Bis Behandlungsende nahm der Gesamtscore in der Studie um durchschnittlich 0,1 Punkte zu. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende nahm der Gesamtscore um durchschnittlich 0,2 Punkte ab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D

Ein Anstieg des jeweiligen Score (EQ-5D VAS und EQ-5D Health Index Score) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ein Ansprechen hinsichtlich des EQ-5D VAS (Anstieg des Wertes um ≥ 10 Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In den Responderanalysen sprachen bis Behandlungsende 40,0% der Patienten und bis 12 Wochen nach Behandlungsende 28,6% der Patienten an.

Der EQ-5D VAS veränderte sich bis Behandlungsende in der Studie um durchschnittlich 3,3 Punkte. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende veränderte sich der EQ-5D VAS durchschnittlich um 6,9 Punkte.

Der Score des EQ-5D Health Index veränderte sich im Mittel zu Behandlungsende um 0,03 Punkte und 12 Wochen nach Behandlungsende durchschnittlich um -0,02 Punkte.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36

Ein Ansprechen hinsichtlich der Subscores MCS und PCS des SF-36 (Anstieg des jeweiligen Scores um $\geq 2,5$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ein Anstieg des jeweiligen Score (PCS und MCS) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In den Responderanalysen zum PCS sprachen bis Behandlungsende 40,0% der Patienten und 12 Wochen nach Behandlungsende 14,3% der Patienten an.

In den Responderanalysen zum MCS sprachen bis Behandlungsende 40,0% der Patienten und 12 Wochen nach Behandlungsende 42,9% der Patienten an.

Der PCS nahm bis zum Behandlungsende um durchschnittlich 1,7 Punkte ab. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende lag die mittlere Veränderung bei -2,9 Punkten.

Der MCS nahm bis zum Behandlungsende um durchschnittlich 1,4 Punkte ab. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende lag die mittlere Veränderung bei 0,1 Punkten.

Unerwünschte Ereignisse

In Studie M14-172 (EXPEDITION-I) wiesen 55,6% der Patienten mindestens ein UE auf und jeweils ein Patient (11,1%) hatte mindestens ein SUE bzw. UE vom Grad ≥ 3 . Therapieabbrüche aufgrund UE traten nicht auf. UE von speziellem Interesse traten nur vereinzelt auf.

Lebertransplantationspatienten mit HCV-Infektion (Fragestellung 6)

Für diese Population wurden Ergebnisse aus einer Studie eingeschlossen: M13-596 (MAGELLAN-II).

Mortalität

Kein Patient verstarb während der Studie.

SVR

In der Studie M13-596 (MAGELLAN-II) erreichten 78 von 80 (97,5%) Patienten eine SVR₁₂. In den Sensitivitätsanalysen wurden Raten zwischen 98,8%-100% erreicht. Daten für die SVR₂₄ lagen noch nicht vor.

Symptomatik anhand des FSS

Ein Anstieg des FSS-Gesamtscores entspricht einer Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik. Ein Ansprechen hinsichtlich des FSS-Gesamtscores (Anstieg des Scores um $\geq 0,7$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik.

In den Responderanalysen lag die Ansprechrates zu Behandlungsende bei 27,5% und 12 Wochen nach Behandlungsende bei 26,5%.

Bis Behandlungsende nahm der Gesamtscore in der Studie um durchschnittlich 0,2 Punkte ab. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende nahm der Gesamtscore um durchschnittlich 0,1 Punkte zu.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D

Ein Anstieg des jeweiligen Score (EQ-5D VAS und EQ-5D Health Index Score) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ein Ansprechen hinsichtlich des EQ-5D VAS (Anstieg des Wertes um ≥ 10 Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In den Responderanalysen zur EQ-5D VAS sprachen bis Behandlungsende 40,0% der Patienten und bis 12 Wochen nach Behandlungsende 28,6% der Patienten an.

Der EQ-5D VAS veränderte sich bis Behandlungsende in der Studie um durchschnittlich 3,8 Punkte. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende veränderte sich der EQ-5D VAS durchschnittlich um 3,8 Punkte.

Der Score des EQ-5D Health Index veränderte sich zu Behandlungsende um -0,01 und 12 Wochen nach Behandlungsende um -0,02 Punkte im Mittel.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36

Ein Ansprechen hinsichtlich der Subscores MCS und PCS des SF-36 (Anstieg des jeweiligen Scores um $\geq 2,5$ Punkte) entspricht einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ein Anstieg des jeweiligen Score (PCS und MCS) entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

In den Responderanalysen zum PCS sprachen bis Behandlungsende 37,1% der Patienten und 12 Wochen nach Behandlungsende 36,8% der Patienten an.

In den Responderanalysen zum MCS sprachen bis Behandlungsende 41,4% der Patienten und 12 Wochen nach Behandlungsende 36,8% der Patienten an.

Der PCS nahm bis zum Behandlungsende um durchschnittlich 1,0 Punkte ab. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende lag die mittlere Veränderung bei 0,1 Punkten.

Der MCS nahm bis zum Behandlungsende um durchschnittlich 1,0 Punkte zu. Bis 12 Wochen nach Behandlungsende lag die mittlere Veränderung bei 0,1 Punkten.

Unerwünschte Ereignisse

In Studie M13-596 (MAGELLAN-II) berichteten 83,8% der Patienten mindestens ein UE und jeweils fünf Patienten (6,3%) hatte mindestens ein SUE und 7 Patienten (8,8) ein UE vom Grad ≥ 3 . Therapieabbrüche aufgrund UE traten nicht auf. Die häufigsten UE von speziellem Interesse waren Pruritus (12,5%), Müdigkeit (Fatigue) (22,5%) und Kopfschmerzen (25,0%).

HCV-Patienten mit einer HIV-Koinfektion

In der M14-730 (EXPEDITION-II), einer offenen, multizentrischen Phase-III-Studie, wurden therapienaive und vorbehandelte HCV-Genotyp-1- bis -6-Patienten mit HIV-1-Koinfektion untersucht. Patienten mit HCV-Genotyp-3 in der Studie waren ausschließlich therapienaiv) Es konnten Patienten mit stabiler HIV-1 antiretroviraler Therapie (ART), die Rilpivirin, Raltegravir, Elvitegravir/Cobicistat oder Dolutegravir enthielt, und ART-naive Patienten eingeschlossen werden. Mögliche nukleotidale und nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren als Backbone der Therapie umfassten Tenofovirdisoproxilfumarat, Tenofoviralafenamid, Emtricitabin, Lamivudin und Abacavir.

Aus dieser Studie werden Ergebnisse zu 153 Patienten, die zulassungskonform mit G/P (300 mg/120 mg) behandelt wurden dargestellt. Es traten in dieser Population keine Todesfälle auf. Die Mehrheit der Patienten (150/153) erreichte SVR₁₂ und es wurden in der Mehrheit der Fragestellungen sehr hohe SVR₁₂-Raten von 95-100% beobachtet. Lediglich bei einem einzelnen therapienaiven HCV-Genotyp-3-Patienten mit kompensierter Zirrhose trat ein virologisches Versagen auf. Ein Genotyp-2-Patient mit kompensierter Zirrhose und ein

therapienaiver HCV-Genotyp-3-Patient ohne Zirrhose erreichten zum Zeitpunkt der primären Analyse keine SVR₁₂ aufgrund von fehlenden Werten. In der LOCF-Sensitivitätsanalyse wurden beide Patienten als geheilt klassifiziert, da bei beiden zu einem früheren Erhebungszeitpunkt keine HCV-RNA nachgewiesen wurde. Die Auswertungen hinsichtlich der Symptomatik und Lebensqualität zeigten positive Effekte von G/P von Behandlungsbeginn bis Behandlungsende und 12 Wochen danach. Nebenwirkungen vom Grad ≥ 3 und SUE kamen bei ungefähr 2,6% (4/153) der Patienten vor. Aus Sicht der Prüfarzte bestand für keines der SUE ein vermuteter Kausalzusammenhang mit G/P. Nur ein Genotyp-2-Patient ohne Zirrhose brach die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Zusammenfassend zeigte G/P ein positives Nutzen-Risiko-Profil bei Patienten mit HCV/HIV-1-Koinfektion. Die Ergebnisse legen keine relevanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne HIV-Koinfektion nahe.

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.

Zur Beurteilung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination G/P wurden 12 Fragestellungen formuliert. Für jede dieser Fragestellungen liegen relevante Studien vor.

Für den zu bewertenden Wirkstoff G/P liegt zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nur eine randomisierte und kontrollierte Vergleichsstudie gegenüber der vom G-BA genannten zVT für HCV-Genotyp-2-Patienten ohne Zirrhose vor. Ebenso konnten keine Studien identifiziert werden, welche die Durchführung von adjustierten indirekten Vergleichen von G/P gegenüber der zVT ermöglicht hätten (siehe Abschnitt 4.3.2.1).

Zum Nachweis des positiven Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils von G/P erfolgte daher eine Darstellung der Ergebnisse aus der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie M15-828 (CERTAIN-II), in der die Wirksamkeit von G/P im Vergleich zu SOF+RBV untersucht wurde, sowie weiterer unterstützender Evidenz (siehe nachfolgende Tabelle).

Tabelle 4-463: Verwendete Evidenz zur Beantwortung der jeweiligen Fragestellung

| Fragestellung | Patientenpopulation | Verwendete Evidenz | Evidenzstufe nach G-BA VerfO |
|---|--|---|------------------------------|
| 1.1 | HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose | M14-867 (SURVEYOR-I) M13-590 (ENDURANCE-I) M14-730 (EXPEDITION-II) M15-594 (CERTAIN-I) | IIb IIb IIb IIb |
| 1.2 | HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose | M14-172 (EXPEDITION-I) M14-730 (EXPEDITION-II) M15-462 (EXPEDITION-IV) M15-594 (CERTAIN-I) | IIb IIb IIb IIb |
| 2.1 | HCV-GT2-Patienten ohne Zirrhose | M14-868 (SURVEYOR-II) M14-730 (EXPEDITION-II) M15-594 (CERTAIN-I) M15-828 (CERTAIN-II) | IIb IIb IIb Ib |
| 2.2 | HCV-GT2-Patienten mit kompensierter Zirrhose | M14-172 (EXPEDITION-I) M14-730 (EXPEDITION-II) M15-462 (EXPEDITION-IV) M15-594 (CERTAIN-I) | IIb IIb IIb IIb |
| 3.1 | Therapienaive HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose | M14-868 (SURVEYOR-II) M13-594 (ENDURANCE-III) M14-730 (EXPEDITION-II) | IIb IIb IIb |
| 3.2 | Therapienaive HCV-GT3-Patienten mit kompensierter Zirrhose | M14-868 (SURVEYOR-II) M14-730 (EXPEDITION-II) M15-462 (EXPEDITION-IV) M15-594 (CERTAIN-I) | IIb IIb IIb IIb |
| 3.3 | Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten | M14-868 (SURVEYOR-II) | IIb |
| 4.1 | HCV-GT4-Patienten ohne Zirrhose | M14-868 (SURVEYOR-II) M14-730 (EXPEDITION-II) | IIb IIb |
| 4.2 | HCV-GT4-Patienten mit kompensierter Zirrhose | M14-172 (EXPEDITION-I) M14-730 (EXPEDITION-II) M15-462 (EXPEDITION-IV) | IIb IIb IIb |
| 5.1 | HCV-GT5/6-Patienten ohne Zirrhose | M14-868 (SURVEYOR-II) M14-730 (EXPEDITION-II) | IIb IIb |
| 5.2 | HCV-GT5/6-Patienten mit kompensierter Zirrhose | M14-172 (EXPEDITION-I) | IIb |
| 6 | Lebertransplantationspatienten | M13-596 (MAGELLAN-II) | IIb |
| Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; VerfO: Verfahrensordnung | | | |

Die Studien M13-596 (MAGELLAN-II), M14-172 (EXPEDITION-I) und M15-462 (EXPEDITION-IV) waren einarmig und dadurch weder kontrolliert noch randomisiert. In den Studien M14-867 (SURVEYOR-I) und M14-730 (EXPEDITION-II) wurden mehrere Arme eingeschlossen, jedoch gab es keinen Kontrollarm und die Patienten wurden nicht durch

Randomisierung zugeteilt. Die Studien M14-868 (SURVEYOR-II), M13-590 (ENDURANCE-I), M13-594 (ENDURANCE-III) und M15-594 (CERTAIN-I) hatten mehrere Arme, aber keinen für die Nutzenbewertung relevanten Kontrollarm. Die Zuteilung der Patienten in die jeweiligen Arme erfolgte mittels Randomisierung. Die genannten Studien entsprechen alle der Evidenzstufe IIb, da es keine Kontrollbehandlung gab.

Die Studie M15-828 (CERTAIN-II) war sowohl kontrolliert als auch randomisiert, weswegen sie in der Evidenzstufe Ib einzustufen ist. Mit dieser Studie liegt eine randomisierte und kontrollierte Studie vor, in welcher die durch den G-BA festgelegte zVT der Kontrollbehandlung entspricht.

Es gilt zu beachten, dass die Evidenzstufen auf Studienebene hergeleitet wurden, für das Dossier aber teilweise nur Teilpopulationen der Studien betrachtet wurden.

Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch Literatur- und Studienregistersuchen nach dem zu bewertenden Arzneimittel bestätigt. Alle im vorliegenden Nutzendossier herangezogenen Endpunkte sind entsprechend der Begründung in Abschnitt 4.2.5.2 im Indikationsgebiet patientenrelevant und wurden mit validen Instrumenten erhoben und unter Verwendung adäquater Methoden analysiert.

Da aus verfahrenstechnischen und methodischen Gründen kein Zusatznutzen für HCV-Genotyp-2-Patienten ohne Zirrhose aus der direkt verglichenen Studie M15-828 (CERTAIN-II) abgeleitet werden kann – RBV, als Teil des Kontrollarms, wurde nicht gemäß deutscher Fachinformation gegeben und die Endpunkte, für die ein signifikanter Vorteil durch G/P besteht (Gesamtrate UE und Anämien), sind nicht als patientenrelevant anerkannt – wird auf die Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise für diese Studie verzichtet.

Die Ergebnisse zu allen weiteren Fragestellungen basieren nur auf Daten zu Patienten, die mit G/P behandelt wurden. Entsprechend gibt es keine Kontrollbehandlung, mit welcher ein adäquater Vergleich durchgeführt werden könnte. Der Großteil der Studien wurde entsprechend mit der Evidenzstufe IIb bewertet. Da aufgrund der fehlenden Vergleiche zu den entsprechenden zVT für diese Patientenpopulationen kein Zusatznutzen abgeleitet werden kann, wird auf die Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise für diese Studie verzichtet.

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.

G/P ist eine pangenotypisch wirksame Therapieoption zur Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C. Die Zielpopulation von G/P umfasst (unabhängig vom Genotyp und vom Status der Vorbehandlung) Erwachsene mit einer chronischen HCV-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose. Hierzu zählen auch Patienten nach einer Lebertransplantation, Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (einschließlich Dialysepatienten) und Patienten mit HCV-HIV-Koinfektion.

IFN-freie Therapieoptionen bilden heute den Standard zur Behandlung der chronischen Hepatitis C. Meist erreichen sie hohe Heilungsraten, sind gut verträglich und für einen Großteil der Patienten zugelassen.

Dennoch wird der hohe medizinische Bedarf heute noch nicht vollumfänglich gedeckt. Bestimmten Patientengruppen steht aktuell keine zugelassene, IFN-freie Therapieoption zur Verfügung. Weiterhin werden in einigen Patientengruppen unzureichende Heilungsraten erreicht (beispielsweise bei Genotyp 3-Patienten mit Vorbehandlung und/oder Zirrhose) bzw. bestimmte Patientengruppen werden einem Therapieregime mit suboptimaler Verträglichkeit ausgesetzt (durch den Einsatz von RBV). In einigen Patientengruppen sind zudem durch die bislang zugelassenen Therapieoptionen je nach Zirrhose- und Vorbehandlungsstatus Therapiedauern von 12-24 Wochen nötig [115, 116]. Therapieoptionen, durch die die Heilungsraten in einem klinisch relevanten Maße erhöht, die notwendige Therapiedauer verkürzt und das Nebenwirkungsspektrum minimiert werden, sind daher nach wie vor nötig. Zusammenfassend besteht demnach ein Bedarf nach einer Verbesserung des Therapieansatzes mit kürzerer Therapiedauer in allen Genotypen.

Die Therapie mit G/P bietet die im Folgenden zusammengefassten Vorteile und adressiert damit diesen bestehenden medizinischen Bedarf:

- RBV-Freiheit in allen HCV-Genotypen
- Zugelassen bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (einschließlich Dialysepatienten) in den Genotypen 2, 3, 5 und 6. Für diese Patienten gab es bislang keine zugelassene Behandlungsoption
- Hohe Heilungsraten von 95% bis 97% (SVR₁₂) bei Genotyp-3-Patienten mit Therapieerfahrung und/oder kompensierter Leberzirrhose
- Pangenotypisch kurze Behandlungsdauer von 8 Wochen bei der Mehrheit der Patienten
- Hohe Resistenzbarriere (ohne Notwendigkeit zur Resistenztestung)
- Optimierter und interaktionsarmer Therapieansatz mit einmal täglicher Einnahme sowie sehr begrenztem Einfluss von Baseline-Parametern

G/P bietet demnach HCV-Patienten eine neue IFN- und RBV-freie Therapieoption und deckt einen Großteil des bestehenden medizinischen Bedarfs.

Evidenz aus direkt mit der zVT vergleichenden RCT

Im vorliegenden Dossier wurden die Daten der RCT M15-828 (CERTAIN-II) dargestellt, in der therapienaive und vorbehandelte HCV-Genotyp-2-Patienten ohne Zirrhose über 8 Wochen mit G/P oder über 12 Wochen mit SOF+RBV behandelt wurden. G/P und SOF wurden in der Studie M15-828 (CERTAIN-II) entsprechend der Standarddosierung (gemäß deutscher Fachinformation) verabreicht [2, 66]. Die Dosierung von RBV entsprach dem gemäß japanischer Fachinformation empfohlenem Dosisschema, welche sich leicht von der in Deutschland empfohlenen Dosierung unterscheidet [45]. Eine Therapie mit SOF+RBV bei niedrigerer RBV-Dosis hat jedoch keine nachteiligen Auswirkungen auf die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie im Vergleich zum deutschen SOF+RBV Dosisschema [66, 68]. Die Abweichung der RBV-Dosierung im Vergleich zur deutschen Fachinformation führt zu einer Verzerrung zugunsten von G/P bei den Endpunkten zur Morbidität bzw. zuungunsten von G/P hinsichtlich der UE. Unter Berücksichtigung dieser Punkte stellt die Studie einen direkten Vergleich gegenüber der zVT bei Genotyp 2-Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) dar.

In Studie M15-828 (CERTAIN-II) verstarb kein Patient, ein Behandlungseffekt war daher nicht berechenbar.

Eine SVR₁₂ erreichten gemäß Primäranalyse 97,8% der Patienten im G/P-Arm und 93,5% der Patienten im SOF+RBV-Arm. Trotz numerischem Vorteil der G/P-Behandlung ist der Unterschied zwischen den Behandlungen nicht statistisch signifikant.

Müdigkeit (Fatigue) ist eines der häufigsten Symptome in Patienten mit chronischer Lebererkrankungen, welche mit einer Reihe an Beschwerden wie Lethargie, Unwohlsein, Abgeschlagenheit und Erschöpfung einhergeht [44]. Eine Reduktion der Fatigue kann als

Hinweis auf eine effektive Behandlung gesehen werden. Die Symptomatik wurde in der Studie anhand des FSS und als UE von speziellem Interesse (Müdigkeit [Fatigue]) erhoben. In der Responderanalyse zum FSS (Anteil Patienten mit Anstieg des Gesamtscores ab Baseline um mindestens 0,7 Punkte) zeigt sich weder zu Behandlungsende, noch 12 Wochen nach Behandlungsende ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Für das UE von speziellem Interesse Müdigkeit (Fatigue) trat in der Studie M15-828 (CERTAIN-II) im G/P-Arm kein Fall auf und im SOF+RBV-Arm ein Fall; der Unterschied ist nicht statistisch signifikant. Bezüglich des Symptoms Müdigkeit (Fatigue) besteht zwischen einer Therapie mit G/P und der zVT SOF+RBV kein Unterschied.

Für den EQ-5D VAS wurden Responderanalysen durchgeführt, in welchen die Patienten einen Anstieg des EQ-5D VAS um mindestens 10 Punkte aufweisen mussten, um als Responder gewertet zu werden. Der Anteil an Respondern lag im G/P-Arm zu Behandlungsende bei 29,4% sowie 12 Wochen nach Behandlungsende bei 27,6% und im SOF+RBV-Arm zu Behandlungsende bei 23,8% sowie 12 Wochen nach Behandlungsende bei 40,0%. Der Unterschied ist weder zu Behandlungsende (RR [95%-KI]: 1,24 [0,66; 2,33], $p=0,5132$) noch 12 Wochen nach Behandlungsende statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 0,69 [0,42; 1,13], $p=0,1404$).

Für Studie M15-828 (CERTAIN-II) wurden die Gesamtrate UE, SUE, UE vom Grad ≥ 3 , Therapieabbrüche aufgrund UE und UE von speziellem Interesse dargestellt. Die Gesamtrate der UE lag im G/P-Arm mit 47,8% deutlich niedriger als im SOF+RBV-Arm (76,1%). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (RR: 0,63 [0,48; 0,82], $p=0,0007$) zugunsten von G/P. Im G/P-Arm trat für das UE von speziellem Interesse Anämie kein Ereignis auf, während im SOF+RBV-Arm bei 16 (34,8%) Patienten eine Anämie vorlag. Da im G/P-Arm weniger als 1% Ereignisse auftraten wurde das Peto Odds Ratio berechnet, welches einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von G/P zeigt (pOR [95%-KI]: 0,04 [0,01; 0,11], $p<0,0001$). Alle anderen Ergebnisse zu UE zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

In Studie M15-828 (CERTAIN-II) konnten für die Endpunkte Mortalität, SVR₁₂, Symptomatik (FSS), sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) vergleichbare Ergebnisse zwischen dem G/P-Arm und dem SOF+RBV-Arm gezeigt werden. Bezüglich der UE zeigten sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten einer Therapie mit G/P gegenüber SOF+RBV bei der Gesamtrate der UE, sowie beim Auftreten von Anämien. Da die Gesamtrate der UE vom IQWiG in der Regel nicht zur Beurteilung der Sicherheit einer Therapie herangezogen wird und die Daten zur Anämie auf Blutwerten beruhen, die nicht als unmittelbar patientenrelevant angesehen werden, ist formal von der Studie M15-828 (CERTAIN-II) weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden ableitbar. Des Weiteren kann aufgrund der in der Studie M15-828 (CERTAIN-II) eingesetzten, von der deutschen Fachinformation abweichenden, RBV-Dosierung, ein Zusatznutzen von G/P gegenüber der zVT aus verfahrenstechnischen und methodischen Gründen nicht belegt werden.

Evidenz weiterer Untersuchungen

Zur Darstellung des positiven Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils von G/P werden im Folgenden auch die Ergebnisse aus den zulassungskonformen G/P-Armen mehreren Phase-IIb- und Phase-III-Studien präsentiert. Bei der Ergebnisdarstellung wird Bezug auf die gepoolten Daten der Fragestellungen genommen und nicht auf die Einzelstudien eingegangen.

Hinsichtlich der SUE ist zu berücksichtigen, dass laut Bewertung der Prüferärzte kein kausaler Zusammenhang zwischen den SUE und der Behandlung mit G/P bestand.

Patienten mit HCV-Genotyp-1 (Fragestellungen 1.1 und 1.2)

Innerhalb der Gruppe der HCV-Genotyp-1-infizierten Patienten wird zwischen Patienten ohne (Fragestellung 1.1) oder mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2) unterschieden.

Für Fragestellung 1.1 lagen grundsätzlich Daten aus vier Studien (M14-867 [SURVEYOR-I], M13-590 [ENDURANCE-I], M14-730 [EXPEDITION-II], M15-594 [CERTAIN-I]) und für Fragestellung 1.2 aus vier Studien (M14-172 [EXPEDITION-I], M14-730 [EXPEDITION-II], M15-462 [EXPEDITION-IV], M15-594 [CERTAIN-I]) vor.

Für den überwiegenden Teil der Studien wurden bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion keine Todesfälle beobachtet. Über alle Fragestellungen innerhalb des Genotyps 1 verstarben 0,2% (1 von 607 Patienten; Fragestellung 1.1.) bzw. 2,0% (3 von 153 Patienten, Fragestellung 1.2) der Patienten. Nach Auffassung der Prüferärzte standen die aufgetretenen Fälle nicht im Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation.

In Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion lag die SVR₁₂-Rate bei 99,2% in Patienten ohne Zirrhose und bei 97,4% in Patienten mit kompensierter Zirrhose (SVR₂₄: 97,9% bzw. 93,7%). Die gepoolten Daten zur SVR-Rate pro Fragestellung sind in Tabelle 4-464 aufgelistet.

Tabelle 4-464: Zusammenfassung der gepoolten Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen für HCV-Genotyp-1-Patienten – SVR

| SVR - primäre Analyse (Fehlende Werte=Versagen) | Gepoolte Ergebnisse für Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion | |
|--|---|---------------------------------------|
| | Ohne Zirrhose % (n/N) | Mit kompensierter Zirrhose % (n/N) |
| SVR ₁₂ | 99,2% (602/607) | 97,4% (149/153) |
| SVR ₂₄ | 97,9% (509/520) | 93,7% (134/143) |

Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SVR: Anhaltendes virologisches Ansprechen

Eine Verschlechterung des Symptoms Fatigue wurde 12 Wochen nach Behandlungsende, gemessen anhand der FSS-Responderanalyse (Anstieg des FSS-Gesamtscores ab Baseline um mindestens 0,7 Punkte), in jeweils 27,2% (68 von 250 bzw. 40 von 147 Patienten, Fragestellung 1.1 bzw. 1.2) der Patienten beobachtet. Das UE Müdigkeit (Fatigue) wurde von

7,9% der Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 1.1) und 12,4% der Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 1.2) berichtet (siehe Tabelle 4-466).

Ein Ansprechen auf die Therapie im Sinne einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der Lebensqualität, gemessen anhand der EQ-5D VAS (Responderanalyse: Anstieg der EQ-5D VAS ab Baseline um mindestens 10 Punkte), wurde 12 Wochen nach Behandlungsende in 32,0% (188 von 588 Patienten, Fragestellung 1.1) bzw. 46,2% (67 von 145 Patienten, Fragestellung 1.2) der Patienten beobachtet. Zusätzlich stehen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität noch Ergebnisse aus dem SF-36-Fragebogen zur Verfügung. 12 Wochen nach Behandlungsende zeigen die Responderanalysen (Anstieg des Score (PCS oder MCS) ab Baseline um mindestens 2,5 Punkte) bei 35,0% (41 von 117 Patienten, Fragestellung 1.1) bzw. 49,5% (51 von 103 Patienten, Fragestellung 1.2) der Patienten eine Verbesserung im PCS, sowie bei 47,0% (55 von 117 Patienten, Fragestellung 1.1) bzw. 54,4% (56 von 103 Patienten, Fragestellung 1.2) der Patienten eine Verbesserung im MCS. Die gepoolten Ergebnisse zum SF-36 pro Fragestellung sind in Tabelle 4-465 aufgelistet.

Tabelle 4-465: Zusammenfassung der gepoolten Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen für HCV-Genotyp-1-Patienten – SF-36

| Responderanalysen SF-36 (Anstieg des Score um $\geq 2,5$ Punkte [=Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität]) | Gepoolte Ergebnisse für Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion | |
|---|---|---------------------------------------|
| | Ohne Zirrhose % (n/N) | Mit kompensierter Zirrhose % (n/N) |
| PCS | | |
| Behandlungsende | 35,7% (41/115) | 38,8% (40/103) |
| 12 Wochen nach Behandlungsende | 35,0% (41/117) | 49,5% (51/103) |
| MCS | | |
| Behandlungsende | 41,7% (48/115) | 51,5% (53/103) |
| 12 Wochen nach Behandlungsende | 47,0% (55/117) | 54,4% (56/103) |
| Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; MCS: Mental Component Summary; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PCS: Physical Component Summary; SF-36: Short Form 36 | | |

Insgesamt berichteten 61,0 bzw. 68,6% der Patienten in den gepoolten Daten für Fragestellungen 1.1 bzw. 1.2 für HCV-Genotyp-1 mindestens ein UE. Generell waren für Fragestellung 1.1. bzw. 1.2 die Raten für SUE (1,8% bzw. 9,8%), UE vom Grad ≥ 3 (3,0% bzw. 9,2%) sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE (0,2% bzw. 1,3%) niedrig (siehe Tabelle 4-466). Laut Bewertung der Prüfarzte bestand kein kausaler Zusammenhang zwischen den SUE und der Behandlung mit G/P. UE von speziellem Interesse, also solche UE, die gemäß Fachinformation unter Therapie mit den zVT sehr häufig beobachtet werden, traten unter einer Therapie mit G/P in wenigen Fällen auf. Ergebnisse zu UE sind in Tabelle 4-466 zusammengefasst.

Tabelle 4-466: Zusammenfassung der gepoolten Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen für HCV-Genotyp-1-Patienten – UE

| Unerwünschte Ereignisse | Gepoolte Ergebnisse für Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion | |
|---|---|---------------------------------------|
| | Ohne Zirrhose % (n/N) | Mit kompensierter Zirrhose % (n/N) |
| Gesamtrate UE | 61,0% (370/607) | 68,6% (105/153) |
| SUE | 1,8% ^a (11/607) | 9,8% ^a (15/153) |
| UE vom Grad ≥ 3 | 3,0% ^a (18/607) | 9,2% ^b (14/153) |
| Therapieabbrüche aufgrund UE | 0,2% ^a (1/607) | 1,3% ^c (2/153) |
| UE von speziellem Interesse | | |
| Hautausschlag | 2,1% (13/607) | 3,9% (6/153) |
| Pruritus | 4,9% (30/607) | 9,8% (15/153) |
| Anämien | 0,3% (2/607) | 2,0% (3/153) |
| Schlaflosigkeit | 4,6% (28/607) | 2,0% (3/153) |
| Müdigkeit (Fatigue) | 7,9% (48/607) | 12,4% (19/153) |
| Übelkeit | 5,4% (33/607) | 7,8% (12/153) |
| Asthenie | 2,6% (16/607) | 2,0% (3/153) |
| Kopfschmerzen | 13,7% (83/607) | 9,2% (14/153) |
| Reizbarkeit | 0,3% (2/607) | 1,3% (2/153) |
| Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis a: Laut Bewertung der Prüfer bestand in keinem der Patienten ein kausaler Zusammenhang zwischen den Ereignissen und der Behandlung mit G/P. b: Laut Bewertung der Prüfer bestand in zwei der Patienten mit kompensierter Zirrhose ein kausaler Zusammenhang zwischen UE vom Grad ≥ 3 und der Behandlung mit G/P (Studie EXPEDITION-IV). c: Laut Bewertung der Prüfer bestand in beiden Patienten mit Genotyp 1 mit kompensierter Zirrhose (EXPEDITION-IV und CERTAIN-I) ein kausaler Zusammenhang zwischen den Therapieabbrüchen aufgrund UE und der Behandlung mit G/P. | | |

Insgesamt wurden bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion ohne oder mit kompensierter Zirrhose durch die Therapie mit G/P hohe Heilungsraten bei gleichzeitig gutem Sicherheitsprofil erzielt.

Patienten mit HCV-Genotyp-2 (Fragestellungen 2.1 und 2.2)

Innerhalb der Gruppe der HCV-Genotyp-2-infizierten Patienten wird zwischen Patienten ohne (Fragestellung 2.1) oder mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2) unterschieden.

Für Fragestellung 2.1 lagen grundsätzlich Daten aus drei Studien (M14-868 [SURVEYOR-II], M14-730 [EXPEDITION-II], M15-594 [CERTAIN-I]) und für

Fragestellung 2.2 aus vier Studien (M14-172 [EXPEDITION-I], M14-730 [EXPEDITION-II], M15-462 [EXPEDITION-IV], M15-594 [CERTAIN-I]) vor.

Für den überwiegenden Teil der Studien wurden bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion keine Todesfälle beobachtet. Innerhalb des Genotyps 2 verstarben 0,5% (1/213 Patienten; Fragestellung 2.1.) bzw. 1,7% (1 von 58 Fragestellung 2.2) der Patienten. Nach Auffassung der Prüfarzte standen die aufgetretenen Fälle nicht im Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation.

Bei Patienten mit HCV-Infektionen vom Genotyp 2 wurden in den Fragestellungen 2.1 und 2.2 SVR₁₂-Raten von über 98% erreicht, die SVR₂₄-Raten lagen bei 96,6% bzw. 98,2%. Die gepoolten Daten zur SVR-Rate pro Fragestellung sind in Tabelle 4-467 aufgelistet.

Tabelle 4-467: Zusammenfassung der gepoolten Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen für HCV-Genotyp-2-Patienten – SVR

| SVR - primäre Analyse (Fehlende Werte=Versagen) | Gepoolte Ergebnisse für Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion | |
|--|---|---------------------------------------|
| | Ohne Zirrhose % (n/N) | Mit kompensierter Zirrhose % (n/N) |
| SVR ₁₂ | 98,1% (209/213) | 98,3% (57/58) |
| SVR ₂₄ | 96,6% (197/204) | 98,2% (56/57) |

Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SVR: Anhaltendes virologisches Ansprechen

Eine Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik wurde 12 Wochen nach Behandlungsende, gemessen anhand der FSS-Responderanalyse (Anstieg des FSS-Gesamtscores ab Baseline um mindestens 0,7 Punkte), in 18,1% (38 von 210) bzw. 32,1% (18 von 56) der Patienten (Fragestellung 2.1 bzw. 2.2) beobachtet. Im Vergleich hierzu trat das UE Müdigkeit (Fatigue) in 15,5% der Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 2.1) und 10,3% der Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 2.2) auf (siehe Tabelle 4-469).

Ein Ansprechen auf die Therapie im Sinne einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der Lebensqualität, gemessen anhand der EQ-5D VAS (Responderanalyse: Anstieg der EQ-5D VAS ab Baseline um mindestens 10 Punkte), wurde 12 Wochen nach Behandlungsende in 33,7% (70 von 208 Patienten, Fragestellung 2.1) bzw. 26,8% (15 von 56 Patienten, Fragestellung 2.2) der Patienten beobachtet. Zusätzlich stehen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität noch Ergebnisse aus dem SF-36-Fragebogen zur Verfügung. 12 Wochen nach Behandlungsende zeigen die Responderanalysen (Anstieg des Score (PCS oder MCS) ab Baseline um mindestens 2,5 Punkte) bei 47,8% (Fragestellung 2.1) bzw. 44,1% (Fragestellung 2.2) der Patienten eine Verbesserung im PCS, sowie bei 48,3% (Fragestellung 2.1) bzw. 47,1% (Fragestellung 2.2) der Patienten eine Verbesserung im MCS. Die gepoolten Ergebnisse zum SF-36 pro Fragestellung sind in Tabelle 4-468 aufgelistet.

Tabelle 4-468: Zusammenfassung der gepoolten Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen für HCV-Genotyp-2-Patienten – SF-36

| Responderanalysen SF-36 (Anstieg des Score um $\geq 2,5$ Punkte [=Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität]) | Gepoolte Ergebnisse für Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion | |
|---|---|---------------------------------------|
| | Ohne Zirrhose % (n/N) | Mit kompensierter Zirrhose % (n/N) |
| PCS | | |
| Behandlungsende | 42,7% (82/192) | 42,9% (15/35) |
| 12 Wochen nach Behandlungsende | 47,8% (97/203) | 44,1% (15/34) |
| MCS | | |
| Behandlungsende | 43,8% (84/192) | 51,4% (18/35) |
| 12 Wochen nach Behandlungsende | 48,3% (98/203) | 47,1% (16/34) |
| Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; MCS: Mental Component Summary; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PCS: Physical Component Summary; SF-36: Short Form 36 | | |

Insgesamt berichteten 63,4% bzw. 79,3% der Patienten in den gepoolten Daten für die Fragestellungen 2.1 bzw. 2.2 für HCV-Genotyp-2 mindestens ein UE. Generell waren für Fragestellung 2.1. bzw. 2.2 die Raten für SUE (1,4% bzw. 6,9%), UE vom Grad ≥ 3 (2,8% bzw. 8,6%) sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE (0% bzw. 3,4%) niedrig (siehe Tabelle 4-469). Laut Bewertung der Prüferärzte bestand kein kausaler Zusammenhang zwischen den SUE und der Behandlung mit G/P. UE von speziellem Interesse, also solche UE, die gemäß Fachinformation unter Therapie mit den zVT als sehr häufig beobachtet werden, traten unter einer Therapie mit G/P in wenigen Fällen auf. Ergebnisse zu UE sind in Tabelle 4-469 zusammengefasst.

Tabelle 4-469: Zusammenfassung der gepoolten Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen für HCV-Genotyp-2-Patienten – UE

| Unerwünschte Ereignisse | Gepoolte Ergebnisse für Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion | |
|--|---|---------------------------------------|
| | Ohne Zirrhose % (n/N) | Mit kompensierter Zirrhose % (n/N) |
| Gesamtrate UE | 63,4% (135/213) | 79,3% (46/58) |
| SUE | 1,4% ^a (3/213) | 6,9% ^a (4/58) |
| UE vom Grad ≥ 3 | 2,8% ^b (6/213) | 8,6% ^a (5/58) |
| Therapieabbrüche aufgrund UE | 0% (0/213) | 3,4% ^c (2/58) |
| UE von speziellem Interesse | | |
| Hautausschlag | 0,5% (1/213) | 1,7% (1/58) |
| Pruritus | 1,9% (4/213) | 19,0% (11/58) |
| Anämien | 0% (0/213) | 1,7% (1/58) |
| Schlaflosigkeit | 2,3% (5/213) | 1,7% (1/58) |
| Müdigkeit (Fatigue) | 15,5% (33/213) | 10,3% (6/58) |
| Übelkeit | 11,7% (25/213) | 3,4% (2/58) |
| Asthenie | 0% (0/213) | 1,7% (1/58) |
| Kopfschmerzen | 10,8% (23/213) | 6,9% (4/58) |
| Reizbarkeit | 1,9% (4/213) | 1,7% (1/58) |
| Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis a: Laut Bewertung der Prüfer bestand kein kausaler Zusammenhang zwischen den Ereignissen und der Behandlung mit G/P. b: Laut Bewertung der Prüfer bestand in einem der Genotyp 2-Patienten mit Nierenfunktionsstörung ein kausaler Zusammenhang zwischen UE vom Grad ≥ 3 und der Behandlung mit G/P (Studie CERTAIN-I). c: Laut Bewertung der Prüfer bestand in einem der Patienten mit Genotyp 2 mit kompensierter Zirrhose (CERTAIN-I) ein kausaler Zusammenhang zwischen Therapieabbrüchen aufgrund UE und der Behandlung mit G/P. | | |

Insgesamt wurden bei HCV-Genotyp 2-Patienten unabhängig vom Zirrhosestatus durch die Therapie mit G/P hohe Heilungsraten bei gleichzeitig gutem Sicherheitsprofil erzielt.

Patienten mit HCV-Genotyp-3 (Fragestellungen 3.1, 3.2 und 3.3)

Innerhalb der Gruppe der HCV-Genotyp-3-infizierten Patienten wird zwischen therapie-naiven Patienten ohne (Fragestellung 3.1) oder mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) und vorbehandelten Patienten (Fragestellung 3.3) unterschieden.

Für Fragestellung 3.1 lagen grundsätzlich Daten aus drei Studien vor (M14-868 [SURVEYOR-II], M13-594 [ENDURANCE-III], M14-730 [EXPEDITION-II]), für

Fragestellung 3.2 aus vier Studien (M14-868 [SURVEYOR-II], M14-730 [EXPEDITION-II], M15-462 [EXPEDITION-IV], M15-594 [CERTAIN-I]) und für Fragestellung 3.3 aus einer Studie (M14-868 [SURVEYOR-II]) vor.

Für den überwiegenden Teil der Studien wurden bei Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion keine Todesfälle beobachtet. Es verstarben 0,5% (1 von 208, Fragestellung 3.1) bzw. 0% (Fragestellung 3.2 und 3.3) der Patienten über die Fragestellungen für HCV-Genotyp-3-Infektionen hinweg. Nach Auffassung des Prüfarztes stand der aufgetretene Fall nicht im Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation.

Bei Patienten mit HCV-Infektionen vom Genotyp-3 wurden in den Fragestellungen 3.1 bzw. 3.2 SVR12-Raten von 95,1% bzw. 97,2% erreicht, die SVR24-Raten lagen bei 91,8% bzw. 95,5%. Für vorbehandelte Patienten lag die SVR12 bei 94,5% und die SVR24 bei 93,2%. Die gepoolten Daten zur SVR-Rate pro Fragestellung sind in Tabelle 4-470 aufgelistet.

Tabelle 4-470: Zusammenfassung der gepoolten Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen für HCV-Genotyp-3-Patienten - SVR

| SVR - primäre Analyse (Fehlende Werte=Versagen) | Gepoolte Ergebnisse für Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion | | |
|--|---|--|---------------------------------------|
| | Therapienaiv ohne Zirrhose % (n/N) | Therapienaiv mit kompensierter Zirrhose % (n/N) | Vorbehandelte ^a % (n/N) |
| SVR ₁₂ | 95,1% (196/206) | 97,2% (69/71) | 94,5% (69/73) |
| SVR ₂₄ | 91,8% (169/184) | 95,5% (64/67) | 93,2% (68/73) |

Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SVR: Anhaltendes virologisches Ansprechen
a: Daten aus einer Studie

Eine Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik wurde 12 Wochen nach Behandlungsende, gemessen anhand der FSS-Responderanalyse (Anstieg des FSS-Gesamtscores ab Baseline um mindestens 0,7 Punkte), in 18,0% (35 von 194), 17,9% (12 von 67) bzw. 18,1% (13 von 72) (Fragestellung 3.1., 3.2 bzw. 3.3) der Patienten beobachtet. Das UE Müdigkeit (Fatigue) wurde von 13,9% der therapienaiven Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 3.1), 9,9% der therapienaiven Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 3.2) und 28,8% der vorbehandelten Patienten (Fragestellung 3.3) berichtet (siehe Tabelle 4-472).

Ein Ansprechen auf die Therapie im Sinne einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der Lebensqualität, gemessen anhand des EQ-5D VAS (Responderanalyse: Anstieg der EQ-5D VAS ab Baseline um mindestens 10 Punkte), wurde 12 Wochen nach Behandlungsende in 47,7% (92 von 193 Patienten, Fragestellung 3.1), 40,3% (27 von 67 Patienten, Fragestellung 3.2) und 33,3% (24 von 72 Patienten, Fragestellung 3.3) der Patienten beobachtet. Zusätzlich stehen für die gesundheitsbezogenen Lebensqualität noch Ergebnisse aus dem SF-36-Fragebogen zur Verfügung. 12 Wochen nach Behandlungsende zeigen die Responderanalysen (Anstieg des Score (PCS oder MCS) ab Baseline um

mindestens 2,5 Punkte) bei 48,2-50,7% der Patienten eine Verbesserung im PCS, sowie bei 39,1-50,8% der Patienten eine Verbesserung im MCS. Die gepoolten Ergebnisse zum SF-36 pro Fragestellung sind in Tabelle 4-471 aufgelistet.

Tabelle 4-471: Zusammenfassung der gepoolten Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen für HCV-Genotyp-3-Patienten – SF-36

| Responderanalysen SF-36 (Anstieg des Score um $\geq 2,5$ Punkte [=Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität]) | Gepoolte Ergebnisse für Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion | | |
|--|--|--|--|
| | Therapienaiv ohne Zirrhose % (n/N) | Therapienaiv mit kompensierter Zirrhose % (n/N) | Vorbehandelte^a % (n/N) |
| PCS | | | |
| Behlungsende | 48,1% (89/185) | 40,7% (24/59) | 44,9% (31/69) |
| 12 Wochen nach Behandlungsende | 48,2% (94/195) | 48,4% (31/64) | 50,7% (37/73) |
| MCS | | | |
| Behlungsende | 49,7% (92/185) | 49,2% (29/59) | 30,4% (21/69) |
| 12 Wochen nach Behandlungsende | 50,8% (99/195) | 39,1% (25/64) | 43,8% (32/73) |
| Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; MCS: Mental Component Summary; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PCS: Physical Component Summary; SF-36: Short Form 36 a: Daten aus einer Studie | | | |

Insgesamt berichteten 66,3-81,7% der Patienten in den gepoolten Daten für die einzelnen Fragestellungen für HCV-Genotyp-3 mindestens ein UE. Generell waren für Fragestellung 3.1, 3.2 bzw. 3.3 die Raten für SUE (1,4%; 2,8% bzw. 6,8%) sowie UE vom Grad ≥ 3 (1,4%; 5,6% bzw. 11,0%) niedrig. Laut Bewertung der Prüfärzte bestand kein kausaler Zusammenhang zwischen den SUE und der Behandlung mit G/P. Es traten bei Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 3 keine Therapieabbrüchen aufgrund von UE auf (siehe Tabelle 4-472). UE von speziellem Interesse, also solche UE, die gemäß Fachinformation unter Therapie mit den zVT als sehr häufig beobachtet werden, traten unter einer Therapie mit G/P in wenigen Fällen auf. Ergebnisse zu UE sind in Tabelle 4-472 zusammengefasst.

Tabelle 4-472: Zusammenfassung der gepoolten Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen für HCV-Genotyp-3-Patienten – UE

| Unerwünschte Ereignisse | Gepoolte Ergebnisse für Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion | | |
|---|---|--|---------------------------------------|
| | Therapienaiv ohne Zirrhose % (n/N) | Therapienaiv mit kompensierter Zirrhose % (n/N) | Vorbehandelte ^a % (n/N) |
| Gesamtrate UE | 66,3% (138/208) | 81,7% (58/71) | 74,0% (54/73) |
| SUE | 1,4% ^b (3/208) | 2,8% ^b (2/71) | 6,8% ^b (5/73) |
| UE vom Grad ≥ 3 | 1,4% ^b (3/208) | 5,6% ^b (4/71) | 11,0% ^c (8/73) |
| Therapieabbrüche aufgrund UE | 0% (0/208) | 0% (0/71) | 0% (0/73) |
| UE von speziellem Interesse | | | |
| Hautausschlag | 0,5% (1/208) | 4,2% (3/71) | 1,4% (1/73) |
| Pruritus | 2,4% (5/208) | 4,2% (3/71) | 1,4% (1/73) |
| Anämien | 0,5% (1/208) | 0% (0/71) | 1,4% (1/73) |
| Schlaflosigkeit | 1,4% (3/208) | 1,4% (1/71) | 4,1% (3/73) |
| Müdigkeit (Fatigue) | 13,9% (29/208) | 9,9% (7/71) | 28,8% (21/73) |
| Übelkeit | 11,1% (23/208) | 9,9% (7/71) | 11,0% (8/73) |
| Asthenie | 1,9% (4/208) | 2,8% (2/71) | 0% (0/73) |
| Kopfschmerzen | 19,2% (40/208) | 18,3% (13/71) | 16,4% (12/73) |
| Reizbarkeit | 1,0% (2/208) | 1,4% (1/71) | 2,7% (2/73) |
| Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis | | | |
| a: Daten aus einer Studie. | | | |
| b: Laut Bewertung der Prüfer bestand in keinem der Patienten ein kausaler Zusammenhang zwischen den Ereignissen und der Behandlung mit G/P. | | | |
| c: Laut Bewertung der Prüfer bestand in einem der vorbehandelten Patienten ein kausaler Zusammenhang zwischen UE vom Grad ≥ 3 und der Behandlung mit G/P (Studie SURVEYOR-II). | | | |

Beim Genotyp 3 handelt es sich um einen bislang schwer behandelbaren HCV-Genotypen, insbesondere bei Betrachtung vorbehandelter Patienten oder Patienten mit Leberzirrhose. Unter Therapie mit G/P wurden sowohl in therapienaiven als auch in vorbehandelten Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion ohne und mit kompensierter Zirrhose hohe Heilungsraten bei gleichzeitig gutem Sicherheitsprofil erzielt.

Patienten mit HCV-Genotyp-4 (Fragestellungen 4.1 und 4.2)

Innerhalb der Gruppe der HCV-Genotyp-4-infizierten Patienten wird zwischen Patienten ohne (Fragestellung 4.1) oder mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 4.2) unterschieden.

Für Fragestellung 4.1 lagen grundsätzlich Daten aus zwei Studien (M14-868 [SURVEYOR-II], M14-730 [EXPEDITION-II]) und für Fragestellung 4.2 aus drei Studien (M14-172 [EXPEDITION-I], M14-730 [EXPEDITION-II], M15-462 [EXPEDITION-IV]) vor.

In den Studien mit HCV-Genotyp-4-Infektion wurden keine Todesfälle beobachtet.

Bei Patienten mit HCV-Infektionen vom Genotyp-4 wurden in den Fragestellungen 4.1 bzw. 4.2 SVR₁₂ von 95,2% bzw. 100% erreicht, die SVR₂₄-Raten lagen bei 93,5% bzw. 90,0%. Die gepoolten Daten zur SVR-Rate pro Fragestellung sind in Tabelle 4-473 aufgelistet.

Tabelle 4-473: Zusammenfassung der gepoolten Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen für HCV-Genotyp-4-Patienten – SVR

| SVR - primäre Analyse (Fehlende Werte=Versagen) | Gepoolte Ergebnisse für Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion | |
|--|---|---------------------------------------|
| | Ohne Zirrhose % (n/N) | Mit kompensierter Zirrhose % (n/N) |
| SVR ₁₂ | 95,2% (59/62) | 100% (21/21) |
| SVR ₂₄ | 93,5% (43/46) | 90,0% (18/20) |

Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SVR: Anhaltendes virologisches Ansprechen

Eine Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik wurde 12 Wochen nach Behandlungsende, gemessen anhand der FSS-Responderanalyse (Anstieg des FSS-Gesamtscores ab Baseline um mindestens 0,7 Punkte), in 19,3% (11 von 57) bzw. 25,0% (5 von 20) (Fragestellung 4.1. bzw. 4.2) der Patienten beobachtet. Das UE Müdigkeit (Fatigue) wurde von 19,4% der Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 4.1) und 14,3% der Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 4.2) berichtet (siehe Tabelle 4-475).

Ein Ansprechen auf die Therapie im Sinne einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der Lebensqualität, gemessen anhand der EQ-5D VAS (Responderanalyse Anstieg der EQ-5D VAS ab Baseline um mindestens 10 Punkte), wurde 12 Wochen nach Behandlungsende in 31,6% (18 von 57 Patienten, Fragestellung 4.1) bzw. 50,0% (10 von 20 Patienten, Fragestellung 4.2) der Patienten beobachtet. Zusätzlich stehen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität noch Ergebnisse aus dem SF-36-Fragebogen zur Verfügung. 12 Wochen nach Behandlungsende zeigen die Responderanalysen (Anstieg des Score (PCS oder MCS) ab Baseline um mindestens 2,5 Punkte) bei 36,4% (Fragestellung 4.1) bzw. 35,0% (Fragestellung 4.2) der Patienten eine Verbesserung im PCS, sowie bei 43,6% (Fragestellung 4.1) bzw. 30,0% (Fragestellung 4.2) der Patienten eine Verbesserung im MCS. Die gepoolten Ergebnisse zum SF-36 pro Fragestellung sind in Tabelle 4-474 aufgelistet.

Tabelle 4-474: Zusammenfassung der gepoolten Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen für HCV-Genotyp-4-Patienten – SF-36

| Responderanalysen SF-36 (Anstieg des Score um $\geq 2,5$ Punkte [=Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität]) | Gepoolte Ergebnisse für Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion | |
|---|---|---------------------------------------|
| | Ohne Zirrhose % (n/N) | Mit kompensierter Zirrhose % (n/N) |
| PCS | | |
| Behandlungsende | 32,1% (18/56) | 35,0% (7/20) |
| 12 Wochen nach Behandlungsende | 36,4% (20/55) | 35,0% (7/20) |
| MCS | | |
| Behandlungsende | 33,9% (19/56) | 35,0% (7/20) |
| 12 Wochen nach Behandlungsende | 43,6% (24/55) | 30,0% (6/20) |
| Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; MCS: Mental Component Summary; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PCS: Physical Component Summary; SF-36: Short Form 36 | | |

Insgesamt berichteten 69,4% bzw. 76,2% der Patienten in den gepoolten Daten für die Fragestellungen 4.1 bzw. 4.2 für HCV-Genotyp-4 mindestens ein UE. Generell waren für Fragestellung 4.1. bzw. 4.2 die Raten für SUE (1,6% bzw. 14,3%), UE vom Grad ≥ 3 (1,6% bzw. 14,3%) sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE (0% bzw. 4,8%) niedrig (siehe Tabelle 4-475). Laut Bewertung der Prüfarzte bestand kein kausaler Zusammenhang zwischen den SUE und der Behandlung mit G/P. UE von speziellem Interesse, also solche UE, die gemäß Fachinformation unter Therapie mit den zVT als sehr häufig beobachtet werden, traten unter einer Therapie mit G/P in wenigen Fällen auf. Ergebnisse zu UE sind in Tabelle 4-475 zusammengefasst.

Tabelle 4-475: Zusammenfassung der gepoolten Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen für HCV-Genotyp-4-Patienten – UE

| Unerwünschte Ereignisse | Gepoolte Ergebnisse für Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion | |
|---|---|---------------------------------------|
| | Ohne Zirrhose % (n/N) | Mit kompensierter Zirrhose % (n/N) |
| Gesamtrate UE | 69,4% (43/62) | 76,2% (16/21) |
| SUE | 1,6% ^a (1/62) | 14,3% ^a (3/21) |
| UE vom Grad ≥ 3 | 1,6% ^a (1/62) | 14,3% ^b (3/21) |
| Therapieabbrüche aufgrund UE | 0% (0/62) | 4,8% ^c (1/21) |
| UE von speziellem Interesse | | |
| Hautausschlag | 3,2% (2/62) | 4,8% (1/21) |
| Pruritus | 4,8% (3/62) | 14,3% (3/21) |
| Anämien | 3,2% (2/62) | 4,8% (1/21) |
| Schlaflosigkeit | 4,8% (3/62) | 14,3% (3/21) |
| Müdigkeit (Fatigue) | 19,4% (12/62) | 14,3% (3/21) |
| Übelkeit | 11,3% (7/62) | 14,3% (3/21) |
| Asthenie | 3,2% (2/62) | 0% (0/21) |
| Kopfschmerzen | 16,1% (10/62) | 14,3% (3/21) |
| Reizbarkeit | 0% (0/62) | 4,8% (1/21) |
| Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis a: Laut Bewertung der Prüfer bestand in keinem der Patienten ein kausaler Zusammenhang zwischen den Ereignissen und der Behandlung mit G/P. b: Laut Bewertung der Prüfer bestand in einem der Genotyp 4-Patienten mit kompensierter Zirrhose ein kausaler Zusammenhang zwischen den UE vom Grad ≥ 3 und der Behandlung mit G/P (Studie EXPEDITION-IV). c: Laut Bewertung der Prüfer bestand in dem Patienten mit Genotyp 4 mit kompensierter Zirrhose (EXPEDITION-IV) ein kausaler Zusammenhang zwischen Therapieabbrüchen aufgrund UE und der Behandlung mit G/P. | | |

Insgesamt wurden bei Patienten mit HCV-Genotyp-4-Infektion unabhängig vom Zirrhosestatus durch die Therapie mit G/P hohe Heilungsraten bei gleichzeitig gutem Sicherheitsprofil erzielt.

Patienten mit HCV-Genotyp-5/6 (Fragestellungen 5.1 und 5.2)

Innerhalb der Gruppe der HCV-Genotyp-5/6-infizierten Patienten wird zwischen Patienten ohne (Fragestellung 5.1) oder mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 5.2) unterschieden.

Für Fragestellung 5.1 lagen grundsätzlich Daten aus zwei Studien (M14-868 [SURVEYOR-II], M14-730 [EXPEDITION-II]) und für Fragestellung 5.2 aus einer Studie (M14-172 [EXPEDITION-I]) vor.

In den Studien mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion wurden keine Todesfälle beobachtet.

Bei Patienten mit HCV-Infektionen vom Genotyp-5/6 wurden für Fragestellungen 5.1 bzw. 5.2 SVR₁₂ von 93,3% bzw. 100% erreicht, die SVR₂₄-Raten lagen jeweils bei 100%. Die gepoolten Daten zur SVR-Rate pro Fragestellung sind in Tabelle 4-476 aufgelistet.

Tabelle 4-476: Zusammenfassung der gepoolten Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen für HCV-Genotyp-5/6-Patienten – SVR

| SVR - primäre Analyse (Fehlende Werte=Versagen) | Gepoolte Ergebnisse für Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion | |
|--|---|--|
| | Ohne Zirrhose % (n/N) | Mit kompensierter Zirrhose ^a % (n/N) |
| SVR ₁₂ | 93,3% (14/15) | 100% (9/9) |
| SVR ₂₄ | 100% (12/12) | 100% (9/9) |

Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SVR: Anhaltendes virologisches Ansprechen
a: Daten aus einer Studie

Eine Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik wurde 12 Wochen nach Behandlungsende, gemessen anhand der FSS-Responderanalyse (Anstieg des FSS-Gesamtscores ab Baseline um mindestens 0,7 Punkte), in 14,3% (2 von 14) bzw. 12,5% (1 von 8) (Fragestellung 5.1. bzw. 5.2) der Patienten erreicht. Das UE Müdigkeit (Fatigue) wurde von 26,7% der Patienten ohne Zirrhose (Fragestellung 5.1) und 22,2% der Patienten mit kompensierter Zirrhose (Fragestellung 5.2) berichtet (siehe Tabelle 4-478).

Ein Ansprechen auf die Therapie im Sinne einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der Lebensqualität, gemessen anhand des EQ-5D VAS (Responderanalyse: Anstieg der EQ-5D VAS ab Baseline um mindestens 10 Punkte), wurde 12 Wochen nach Behandlungsende in 50,0% (7 von 14 Patienten, Fragestellung 5.1) bzw. 28,6% (2 von 7 Patienten, Fragestellung 5.2) der Patienten beobachtet. Zusätzlich stehen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität noch Ergebnisse aus dem SF-36-Fragebogen zur Verfügung. 12 Wochen nach Behandlungsende zeigen die Responderanalysen bei 35,7% (Fragestellung 5.1) bzw. 14,3% (Fragestellung 5.2) der Patienten eine Verbesserung im PCS, sowie bei 50,0% (Fragestellung 5.1) bzw. 42,9% (Fragestellung 5.2) der Patienten eine Verbesserung im MCS. Die gepoolten Ergebnisse zum SF-36 pro Fragestellung sind in Tabelle 4-477 aufgelistet.

Tabelle 4-477: Zusammenfassung der gepoolten Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen für HCV-Genotyp-5/6-Patienten – SF-36

| Responderanalysen SF-36 (Anstieg des Score um $\geq 2,5$ Punkte [=Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität]) | Gepoolte Ergebnisse für Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion | |
|--|---|--|
| | Ohne Zirrhose % (n/N) | Mit kompensierter Zirrhose ^a % (n/N) |
| PCS | | |
| Behandlungsende | 57,1% (8/14) | 40,0% (2/5) |
| 12 Wochen nach Behandlungsende | 35,7% (5/14) | 14,3% (1/7) |
| MCS | | |
| Behandlungsende | 50,0% (7/14) | 40,0% (2/5) |
| 12 Wochen nach Behandlungsende | 50,0% (7/14) | 42,9% (3/7) |
| Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; MCS: Mental Component Summary; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PCS: Physical Component Summary; SF-36: Short Form 36 a: Daten aus einer Studie | | |

Insgesamt berichteten 73,3% bzw. 55,6% der Patienten in den gepoolten Daten für die Fragestellungen 5.1 bzw. 5.2 für HCV-Genotyp-5/6 mindestens ein UE. Generell waren für Fragestellung 5.1. bzw. 5.2 die Raten für SUE (0% bzw. 11,1%) sowie UE vom Grad ≥ 3 (0% bzw. 11,1%). Laut Bewertung der Prüferärzte bestand kein kausaler Zusammenhang zwischen den SUE und der Behandlung mit G/P. Überdies sind aufgrund der geringen Patientenzahlen für Fragestellung 5.2 (N=9) die Ergebnisse für die anteilig auftretenden UE mit Vorsicht zu interpretieren. Es traten keine Therapieabbrüche aufgrund von UE auf (siehe Tabelle 4-478). UE von speziellem Interesse, also solche UE, die gemäß Fachinformation unter Therapie mit den zVT als sehr häufig beobachtet werden, traten unter einer Therapie mit G/P in wenigen Fällen. Ergebnisse zu UE sind in Tabelle 4-478 zusammengefasst.

Tabelle 4-478: Zusammenfassung der gepoolten Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen für HCV-Genotyp-5/6-Patienten – UE

| Unerwünschte Ereignisse | Gepoolte Ergebnisse für Patienten mit HCV-Genotyp-5/6-Infektion | |
|--|---|--|
| | Ohne Zirrhose % (n/N) | Mit kompensierter Zirrhose ^a % (n/N) |
| Gesamtrate UE | 73,3% (11/15) | 55,6% (5/9) |
| SUE | 0% (0/15) | 11,1% ^b (1/9) |
| UE vom Grad ≥ 3 | 0% (0/15) | 11,1% ^b (1/9) |
| Therapieabbrüche aufgrund UE | 0% (0/15) | 0% (0/9) |
| UE von speziellem Interesse | | |
| Hautausschlag | 0% (0/15) | 0% (0/9) |
| Pruritus | 0% (0/15) | 11,1% (1/9) |
| Anämien | 0% (0/15) | 0% (0/9) |
| Schlaflosigkeit | 0% (0/15) | 0% (0/9) |
| Müdigkeit (Fatigue) | 26,7% (4/15) | 22,2% (2/9) |
| Übelkeit | 0% (0/15) | 0% (0/9) |
| Asthenie | 0% (0/15) | 0% (0/9) |
| Kopfschmerzen | 13,3% (2/15) | 11,1% (1/9) |
| Reizbarkeit | 0% (0/15) | 0% (0/9) |
| Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis | | |
| a: Daten aus einer Studie. | | |
| b: Laut Bewertung der Prüfer bestand in keinem der Patienten ein kausaler Zusammenhang zwischen den Ereignissen und der Behandlung mit G/P. | | |

Insgesamt wurden bei Genotyp 5/6-Patienten unabhängig vom Zirrhosestatus durch die Therapie mit G/P hohe Heilungsraten bei gleichzeitig gutem Sicherheitsprofil erzielt.

Lebertransplantationspatienten (Fragestellung 6)

In der Gruppe der Lebertransplantationspatienten wird nicht nach Vorbehandlungsstatus, Zirrhosestatus und Genotyp unterschieden.

Für Fragestellung 6 lagen Daten aus einer Studie vor (M13-596 [MAGELLAN-II]).

In der Studie mit Lebertransplantationspatienten wurden keine Todesfälle beobachtet.

Bei Lebertransplantationspatienten wurde bezüglich Fragestellung 6 eine SVR₁₂ von 97,5% erreicht (siehe Tabelle 4-479).

Tabelle 4-479: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen für Lebertransplantationspatienten - SVR

| SVR - primäre Analyse (Fehlende Werte=Versagen) | Lebertransplantationspatienten % (n/N) |
|--|---|
| SVR ₁₂ | 97,5% (78/80) |
| SVR ₂₄ | n.v. |
| Abkürzungen: N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SVR: Anhaltendes virologisches Ansprechen; n.v.: nicht vorliegend | |

Eine Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik wurde 12 Wochen nach Behandlungsende, gemessen anhand der FSS Responderanalyse (Anstieg des FSS-Gesamtscores ab Baseline um mindestens 0,7 Punkte), in 18 von 68 (26,5%) der Patienten erzielt. Das UE Müdigkeit (Fatigue) trat in 22,5% der Lebertransplantationspatienten auf (siehe Tabelle 4-481).

Ein Ansprechen auf die Therapie im Sinne einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der Lebensqualität, gemessen anhand der EQ-5D VAS (Responderanalyse: Anstieg des EQ-5D VAS ab Baseline um mindestens 10 Punkte), wurde 12 Wochen nach Behandlungsende in 29 von 74 (39,2%) der Patienten beobachtet. Zusätzlich stehen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität noch Ergebnisse aus dem SF-36-Fragebogen zur Verfügung. 12 Wochen nach Behandlungsende zeigen die Responderanalysen (Anstieg des Score (PCS oder MCS) ab Baseline um mindestens 2,5 Punkte) bei 36,8% der Patienten eine Verbesserung im PCS, sowie bei 36,8% der Patienten eine Verbesserung im MCS. Die Ergebnisse zum SF-36 pro Fragestellung sind in Tabelle 4-480 aufgelistet.

Tabelle 4-480: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen für HCV-Lebertransplantationspatienten – SF-36

| Responderanalysen SF-36 (Anstieg des Score um $\geq 2,5$ Punkte [=Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität]) | Lebertransplantationspatienten % (n/N) |
|---|---|
| PCS | |
| Behandlungsende | 37,1% (26/70) |
| 12 Wochen nach Behandlungsende | 36,8% (25/68) |
| MCS | |
| Behandlungsende | 41,4% (29/70) |
| 12 Wochen nach Behandlungsende | 36,8% (25/68) |
| Abkürzungen: MCS: Mental Component Summary; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PCS: Physical Component Summary; SF-36: Short Form 36 | |

Insgesamt berichteten 83,8% der Patienten für Fragestellung 6 (Lebertransplantationspatienten) mindestens ein UE. Generell waren für Fragestellung 6 die Raten für SUE (6,3%), UE vom Grad ≥ 3 (8,8%) sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE (1,3%) niedrig. Laut Bewertung der Prüfer bestand kein kausaler Zusammenhang zwischen den SUE und der Behandlung mit G/P (siehe Tabelle 4-481). UE von speziellem Interesse, also solche UE, die gemäß Fachinformation unter Therapie mit den zVT als sehr häufig beobachtet werden, traten unter einer Therapie mit G/P in wenigen Fällen auf. Ergebnisse zu UE sind in Tabelle 4-481 zusammengefasst.

Tabelle 4-481: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen für Lebertransplantationspatienten – UE

| Unerwünschte Ereignisse | Lebertransplantationspatienten % (n/N) |
|--|---|
| Gesamtrate UE | 83,8% (67/80) |
| SUE | 6,3% ^a (5/80) |
| UE vom Grad ≥ 3 | 8,8% ^b (7/80) |
| Therapieabbrüche aufgrund UE | 1,3% ^a (1/80) |
| UE von speziellem Interesse | |
| Hautausschlag | 5,0% (4/80) |
| Pruritus | 12,5% (10/80) |
| Anämien | 1,3% (1/80) |
| Schlaflosigkeit | 7,5% (6/80) |
| Müdigkeit (Fatigue) | 22,5% (18/80) |
| Übelkeit | 10,0% (8/80) |
| Asthenie | 1,3% (1/80) |
| Kopfschmerzen | 25,0% (20/80) |
| Reizbarkeit | 2,5% (2/80) |
| Abkürzungen: N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis | |
| a: Laut Bewertung der Prüfer bestand in keinem der Patienten ein kausaler Zusammenhang zwischen den Ereignissen und der Behandlung mit G/P. | |
| b: Laut Bewertung der Prüfer bestand in drei der Lebertransplantationspatienten ein kausaler Zusammenhang zwischen UE vom Grad ≥ 3 und der Behandlung mit G/P (Studie MAGELLAN-II). | |

Insgesamt lag für Lebertransplantationspatienten nur eine Studie mit Ergebnissen für diese Patientenpopulation vor. Dennoch konnte auch in dieser Population die hohen Heilungsraten unter G/P und die gute Verträglichkeit der Therapie bestätigt werden.

Gesamtfazit

Für Fragestellung 2.1 wurde die direkt gegen die zVT vergleichende Studie M15-828 (CERTAIN-II) dargestellt. In dieser Studie konnten für die Endpunkte Mortalität, SVR₁₂, Symptomatik (FSS), sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) vergleichbare Ergebnisse zwischen dem G/P-Arm und dem SOF+RBV-Arm gezeigt werden. Hier zeigten sich für eine Therapie mit G/P statistisch signifikante Vorteile bei der Gesamtrate UE, sowie für das Auftreten von Anämien. Auf Grundlage der direkt vergleichenden Studie kann jedoch ein Zusatznutzen von G/P aus verfahrenstechnischen und methodischen Gründen nicht belegt werden. Adjustierte indirekte Vergleiche zur Ableitung des Zusatznutzens konnten aus Ermangelung adäquater Studien nicht durchgeführt werden.

In der Zusammenschau der hier aufgeführten Daten, deckt G/P den medizinischen Bedarf in Patienten mit HCV-Infektion, indem die Therapie mit G/P – auch in bisher schwer behandelbaren Patienten – über alle Genotypen hohe Heilungsraten erzielt, keine zusätzliche Gabe von Ribavirin benötigt und mit sehr wenigen Nebenwirkungen assoziiert ist. Zudem kann die Mehrheit der Patienten in Deutschland mit G/P unabhängig vom Genotyp eine deutlich verkürzte Therapiedauer von 8 Wochen im Vergleich zu den zVT erhalten. Die Wirkstoffkombination von GLE und PIB weist zusätzlich eine hohe Resistenzbarriere auf, so dass keine Notwendigkeit zur Resistenztestung besteht. Eine Behandlung mit G/P stellt einen optimierten und interaktionsarmen Therapieansatz mit einmal täglicher Einnahme sowie sehr begrenztem Einfluss von Baseline-Parametern dar.

- Hohe Heilungsraten bei Patienten ohne Zirrhose über 8 Wochen Behandlungsdauer:
 - Genotyp 1: 99,2% SVR₁₂ (therapienaive und vorbehandelte Patienten)
 - Genotyp 2: 98,1% SVR₁₂ (therapienaive und vorbehandelte Patienten)
 - Genotyp 3: 95,1% SVR₁₂ (therapienaive Patienten)
 - Genotyp 4: 95,2% SVR₁₂ (therapienaive und vorbehandelte Patienten)
 - Genotyp 5/6: 93,3% SVR₁₂ (therapienaive und vorbehandelte Patienten)
- Hohe Heilungsraten bei schwierig zu behandelnden Patienten über 12 bis 16 Wochen Behandlungsdauer:
 - Patienten mit kompensierter Zirrhose
 - Genotyp 1: 97,5% SVR₁₂
 - Genotyp 2: 98,3% SVR₁₂
 - Genotyp 4: 100% SV_{R12}
 - Genotyp 5/6-Patienten: 100% SVR₁₂
 - Genotyp 3-Patienten:
 - Therapie-naive mit kompensierter Zirrhose: 97,2% SVR₁₂
 - Mit Vorbehandlung ohne oder mit kompensierter Zirrhose: 94,5%

- Lebertransplantationspatienten: 97,5% SVR₁₂
- Verbesserung der Lebensqualität von Studienbeginn zu Behandlungsende und darüber hinaus konnte bei der Mehrheit der Patienten gezeigt werden
- Sehr niedrige Raten an SUE (unter 4% aller Patienten)
- Sehr niedrige Raten an Therapieabbrüchen aufgrund von UE (unter 0,5% aller Patienten)

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 4-482: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---------------------------|
| Erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C | Kein Zusatznutzen belegt. |

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.

Für den zu bewertenden Wirkstoff G/P liegt zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nur eine randomisierte und kontrollierte Vergleichsstudie gegenüber der vom G-BA genannten zVT für HCV-Genotyp-2-Patienten ohne Zirrhose vor (Fragestellung 2.1). Für alle weiteren Fragestellungen sind keine Studien verfügbar, die sich für einen direkten oder adjustierten indirekten Vergleich eignen, wurde die verfügbare Evidenz deskriptiv dargestellt.

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.

Nicht zutreffend.

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 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

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.

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

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.

Nicht zutreffend.

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

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).

Tabelle 4-483: Liste der eingeschlossenen Studien

| Studie | Quelle |
|-----------------------|--|
| M15-828 (CERTAIN-II) | CSR (final – Woche 24) [65] |
| | Studienregistereinträge: clinicaltrials.gov [63], WHO-ICTRP [64] |
| | Zusatzauswertungen [117] |
| M14-867 (SURVEYOR-I) | CSR (final – Woche 24) [107] |
| | Studienregistereinträge: clinicaltrials.gov [79] EU-CTR [80] WHO-ICTRP [81] |
| | Zusatzauswertungen [118] |
| M14-868 (SURVEYOR-II) | CSR (final – Woche 24) [108] |
| | Studienregistereinträge: clinicaltrials.gov [82] EU-CTR [83] WHO-ICTRP [84] |
| | Zusatzauswertungen [119] |
| M13-590 (ENDURANCE-I) | CSR (final – Woche 24) [109] |
| | Studienregistereinträge: clinicaltrials.gov [85] EU-CTR [86] WHO-ICTRP [87] PharmNet.Bund [88] |
| | Zusatzauswertungen [120] |

| Studie | Quelle |
|-------------------------|--|
| M13-594 (ENDURANCE-III) | CSR (primäre Analyse – Woche 12) [110] CSR-Tabellen (finale Analyse – Woche 24) [121] |
| | Studienregistereinträge: clinicaltrials.gov [89] EU-CTR [90] WHO-ICTRP [91] PharmNet.Bund [92] |
| | Zusatzauswertungen [122] |
| M13-596 (MAGELLAN-II) | CSR (primäre Analyse – Woche 12) [111] |
| | Studienregistereinträge: clinicaltrials.gov [93] EU-CTR [94] WHO-ICTRP [95] |
| | Zusatzauswertungen [123] |
| M14-172 (EXPEDITION-I) | CSR (primäre Analyse – Woche 12) [112] CSR-Tabellen (finale Analyse – Woche 24) [124] Appendix 16.2: Liste der Todesfälle (Woche 24) [125] |
| | Studienregistereinträge: clinicaltrials.gov [96] EU-CTR [97] WHO-ICTRP [98] PharmNet.Bund [99] |
| | Zusatzauswertungen [126] |
| M14-730 (EXPEDITION-II) | CSR (primäre Analyse – Woche 12) [113] |
| | Studienregistereinträge: clinicaltrials.gov [100] EU-CTR [101] WHO-ICTRP [102] PharmNet.Bund [103] |
| | Zusatzauswertungen [127] |

| Studie | Quelle |
|---|---|
| M15-462 (EXPEDITION-IV) | CSR (final – Woche 24) [114] |
| | Studienregistereinträge: clinicaltrials.gov [104] EU-CTR [105] WHO-ICTRP [106] |
| | Zusatzauswertungen [128] |
| M15-594 (CERTAIN-I) | CSR (final – Woche 24) [76] |
| | Studienregistereinträge: clinicaltrials.gov [74] WHO-ICTRP [75] |
| | Zusatzauswertungen [129] |
| Abkürzungen: CSR: Studienbericht; EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization | |

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] Hüppe D, Buggisch P, Christensen S, Heiken H, Mauss S, Naumann U, et al. Chronic hepatitis C patients prior to broad access to interferon-free treatments in Germany. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2016;54(8):740-7.
- [2] AbbVie Ltd. Fachinformation Maviret[®] 100 mg/40 mg Filmtabletten (Glecaprevir/Pibrentasvir). Stand: Juli 2017.
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2015-B-132. ABT-493 + ABT-530 zur Behandlung der chronischen Hepatitis C. 2016.
- [4] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-004. 2017.
- [5] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 5.0. 2017.
- [6] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2017 [Zugriffsdatum: 05.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1331/VerfO_2016-10-20_iK-2017-01-20.pdf.
- [7] Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, et al. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2010;48(2):289-351.
- [8] Heim MH. Innate immunity and HCV. Journal of hepatology. 2013;58(3):564-74.

- [9] Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). Aktuelle Empfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C. 2016 [Zugriffsdatum: 03.01.2017]. Verfügbar unter: <https://www.dgvs.de/wissen-kompakt/leitlinien/leitlinien-der-dgvs/hepatitis-c/>.
- [10] European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. Journal of hepatology. 2016.
- [11] European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical evaluation of medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C (Draft)2011 [Zugriffsdatum: 06.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/02/WC500102109.pdf.
- [12] Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry - Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct- Acting Antiviral Drugs for Treatment (Draft Guidance)2016 [Zugriffsdatum: 27.03.2017]. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM225333.pdf>.
- [13] 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.
- [14] Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. Annals of internal medicine. 2013;158(5 Pt 1):329-37.
- [15] 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 : the journal of the American Medical Association. 2012;308(24):2584-93.
- [16] Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. Annals of internal medicine. 2007;147(10):677-84.
- [17] 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.
- [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] Innes HA, Hutchinson SJ, Allen S, Bhattacharyya D, Bramley P, Delahooke TE, et al. Excess liver-related morbidity of chronic hepatitis C patients, who achieve a sustained viral response, and are discharged from care. Hepatology. 2011;54(5):1547-58.
- [20] McCombs J, Matsuda T, Tonnu-Mihara I, Saab S, Hines P, L'Italien G, et al. The risk of long-term morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C: results from an analysis of data from a Department of Veterans Affairs Clinical Registry. JAMA internal medicine. 2014;174(2):204-12.

- [21] Dieperink E, Pocha C, Thuras P, Knott A, Colton S, Ho SB. All-cause mortality and liver-related outcomes following successful antiviral treatment for chronic hepatitis C. *Digestive diseases and sciences*. 2014;59(4):872-80.
- [22] 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.
- [23] Wiese M, Fischer J, Lobermann M, Gobel U, Grungreiff K, Guthoff W, et al. Evaluation of liver disease progression in the German hepatitis C virus (1b)-contaminated anti-D cohort at 35 years after infection. *Hepatology*. 2014;59(1):49-57.
- [24] Maruoka D, Imazeki F, Arai M, Kanda T, Fujiwara K, Yokosuka O. Long-term cohort study of chronic hepatitis C according to interferon efficacy. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2012;27(2):291-9.
- [25] Robert Koch-Institut (RKI). GBE-Themenheft. Hepatitis C. 2016 [Zugriffsdatum: 05.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/Themenhefte/hepatitis_c_2016_inhalt.html.
- [26] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Telaprevir. 2012 [Zugriffsdatum: 05.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1909/2012-03-29_AM-RL-XII_Telaprevir_TrG.pdf.
- [27] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Boceprevir. 2012 [Zugriffsdatum: 05.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1888/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_TrG.pdf.
- [28] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Sofosbuvir. 2014 [Zugriffsdatum: 05.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2899/2014-07-17_AM-RL-XII_Sofosbuvir_2014-02-01-D-091_TrG.pdf.
- [29] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Dasabuvir. 2015 [Zugriffsdatum: 05.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3277/2015-07-16_AM-RL-XII_Dasabuvir_2015-02-01-D-152_TrG.pdf.
- [30] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Daclatasvir. 2015 [Zugriffsdatum: 05.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3277/2015-07-16_AM-RL-XII_Daclatasvir_2015-02-01-D-152_TrG.pdf.

- [ba.de/downloads/40-268-3120/2015-02-19_AM-RL-XII_Daclatasvir_2014-09-01-D-129_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3120/2015-02-19_AM-RL-XII_Daclatasvir_2014-09-01-D-129_TrG.pdf).
- [31] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Ledipasvir/Sofosbuvir. 2015 [Zugriffsdatum: 05.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3225/2015-05-21_AM-RL-XII_Ledipasvir-Sofosbuvir_2014-12-01-D-143_TrG.pdf.
- [32] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Sofosbuvir/Velpatasvir. 2017 [Zugriffsdatum: 05.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4143/2017-01-05_AM-RL-XII_Sofosbuvir-Velpatasvir_2016-07-15-D-247_TrG.pdf.
- [33] Chavalitdhamrong D, Tanwandee T. Long-term outcomes of chronic hepatitis C patients with sustained virological response at 6 months after the end of treatment. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2006;12(34):5532-5.
- [34] Desmond CP, Roberts SK, Dudley F, Mitchell J, Day C, Nguyen S, et al. Sustained virological response rates and durability of the response to interferon-based therapies in hepatitis C patients treated in the clinical setting. *Journal of viral hepatitis*. 2006;13(5):311-5.
- [35] Formann E, Steindl-Munda P, Hofer H, Jessner W, Bergholz U, Gurguta C, et al. Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to various forms of interferon-based anti-viral therapy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006;23(4):507-11.
- [36] 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.
- [37] Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology*. 2010;139(5):1593-601.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir. 2015 [Zugriffsdatum: 05.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3278/2015-07-16_AM-RL-XII_Ombitasvir-Kombi_2015-02-01-D-153_TrG.pdf.

- [41] Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault MP, Boyer N, Leclere L, et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology*. 2010;51(4):1122-6.
- [42] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax[®])2015 [Zugriffsdatum: 08.05.2015]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/160/>.
- [43] Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni[®])2014 [Zugriffsdatum: 08.05.2015]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/150/>.
- [44] Swain MG. Fatigue in liver disease: pathophysiology and clinical management. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2006;20(3):181-8.
- [45] Roche Pharma AG. Fachinformation Copegus[®] 200 mg, 400 mg Filmtabletten (Ribavirin). Stand: Januar 2015.
- [46] Merck Sharp & Dohme Ltd. Fachinformation Rebetol[®] 200 mg Hartkapseln (Ribavirin). Stand: Oktober 2015.
- [47] Sarkar S, Jiang Z, Evon DM, Wahed AS, Hoofnagle JH. Fatigue before, during and after antiviral therapy of chronic hepatitis C: results from the Virahep-C study. *Journal of hepatology*. 2012;57(5):946-52.
- [48] Rosa K, Fu M, Gilles L, Cerri K, Peeters M, Bubb J, et al. Validation of the Fatigue Severity Scale in chronic hepatitis C. *Health and quality of life outcomes*. 2014;12:90.
- [49] Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of neurology*. 1989;46(10):1121-3.
- [50] 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.
- [51] 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.
- [52] Schaefer M, Capuron L, Friebe A, Diez-Quevedo C, Robaeys G, Neri S, et al. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement. *Journal of hepatology*. 2012;57(6):1379-90.
- [53] 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.
- [54] Ellert U, Kurth B-M, Robert Koch-Institut (RKI). Methodische Betrachtungen zu den Summenscores des SF-36 anhand der erwachsenen bundesdeutschen Bevölkerung2004 [Zugriffsdatum: 02.10.2014]; *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*; 47: 1027-1032. Verfügbar unter: <http://edoc.rki.de/oa/articles/re4asSw8UdC2U/PDF/24IQWIOz1E.pdf>.
- [55] Maruish ME. User's Manual for the SF-36v2 Health Survey (dritte Ausgabe). Lincoln, (RI) Quality Metric Incorporated. 2011.
- [56] Oemar M, Janssen B. EQ-5D-5L User Guide: Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument2013 [Zugriffsdatum: 02.10.2014]. Verfügbar unter: http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/User_Guide_EQ-5D-5L_v2.0_October_2013.pdf.

- [57] Schäfer A, Wittchen HU, Backmund M, Soyka M, Golz J, Siegert J, et al. Psychopathological changes and quality of life in hepatitis C virus-infected, opioid-dependent patients during maintenance therapy. *Addiction*. 2009;104(4):630-40.
- [58] Wright M, Grieve R, Roberts J, Main J, Thomas HC, Investigators UKMHCT. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health technology assessment*. 2006;10(21):1-113, iii.
- [59] European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 6 (R1); Guideline for Good Clinical Practice - Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95). 2016 [Zugriffsdatum: 06.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf.
- [60] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 219 Sofosbuvir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-444/2014-04-29_Nutzenbewertung%20IQWiG_Sofosbuvir.pdf.
- [61] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 282 Ledipasvir/Sofosbuvir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-716/2015-02-26_Nutzenbewertung_IQWiG_Ledipasvir-Sofosbuvi.pdf.
- [62] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 448 Sofosbuvir/Velpatasvir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1612/2016-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Sofosbuvir-Velpatasvir_D-247.pdf.
- [63] ClinicalTrials.gov. NCT02723084 - Titel: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Japanese Adults With Genotype 2 Chronic Hepatitis C Virus Infection2017 [Zugriffsdatum: 03.07.2017]. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723084>.
- [64] WHO-ICTRP. NCT02723084 - Titel: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Japanese Adults With Genotype 2 Chronic Hepatitis C Virus Infection2017 [Zugriffsdatum: 03.07.2017]. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02723084>.
- [65] AbbVie GK. Clinical Study Report M15-828 (Final): A Randomized, Open-Label, Active Comparator, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Japanese Adults with Genotype 2 Chronic Hepatitis C Virus Infection (CERTAIN-II). 2017.
- [66] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Sovaldi® 400 mg Filmtabletten (Sofosbuvir). Stand: Februar 2017.
- [67] Welzel TM, Schott E, J. P, Mauss S, Zimmermann T, Simon KG, et al. Real-World Effectiveness and Safety of DAA Combination Therapies in Elderly Patients >70 Years of Age in the German Hepatitis C-Registry (DHC-R). *AASLD; Boston, USA*2016.
- [68] ClinicalTrials.gov. NCT01910636 - Titel: A Phase 3b, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir Plus Ribavirin in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Japanese Subjects With Chronic Genotype 2 HCV Infection2015 [Zugriffsdatum: 02.06.2017]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01910636>.
- [69] European Medicines Agency (EMA). EMA reviews direct-acting antivirals for hepatitis C. Review to investigate possible hepatitis B re-activation2016

- [Zugriffsdatum: 06.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Direct-acting_antivirals_for_hepatitis_C_20/Procedure_started/WC500203479.pdf.
- [70] Poethko-Müller C, Zimmermann R, Hamouda O, Faber M, Stark K, Ross RS, et al. Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland - Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsbl. 2013;56(5-6):707-15.
- [71] Hüppe D, Zehnter E, Mauss S, Boker K, Lutz T, Racky S, et al. Epidemiologie der chronifizierten Hepatitis C in Deutschland - Eine Analyse von 10.326 Hepatitis-C-Virus-Infizierten aus Schwerpunktpraxen und -ambulanzen. Zeitschrift für Gastroenterologie. 2008;46(1):34-44.
- [72] Robert Koch-Institut (RKI). Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2013. Datenstand 1. März 2014/2014 [Zugriffsdatum: 24.10.2014]. Verfügbar unter: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2013.pdf?__blob=publicationFile.
- [73] Mauss S, P. B, Böker KHW, Schott E, Klinker H, Günther R, et al. Variables associated with treatment outcomes for hepatitis C genotype 1 infection with direct acting antivirals (DAA): Data from the German Hepatitis C-Registry (DHC-R). The Liver Meeting, AASLD; Boston, USA. 2016.
- [74] ClinicalTrials.gov. NCT02707952 - Titel: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Japanese Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection2017 [Zugriffsdatum: 03.07.2017]. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02707952>.
- [75] WHO-ICTRP. NCT02707952 - Titel: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Japanese Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection2017 [Zugriffsdatum: 03.07.2017]. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02707952>.
- [76] AbbVie GK. Clinical Study Report M15-594 (Final): A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Japanese Adults with Chronic Hepatitis C Virus Infection (CERTAIN-I). 2017.
- [77] Gane E, Poordad F, Wang S, Asatryan A, Kwo PY, Lalezari J, et al. High Efficacy of ABT-493 and ABT-530 Treatment in Patients With HCV Genotype 1 or 3 Infection and Compensated Cirrhosis. Gastroenterology. 2016;151(4):651-9 e1. Epub 2016/07/28.
- [78] Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, Wang S, Wyles DL, Hassanein T, et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. Journal of hepatology. 2017. Epub 2017/04/17.
- [79] ClinicalTrials.gov. NCT02243280 - Titel: A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Co-administration of ABT-493 and ABT-530 With and Without Ribavirin in Subjects With HCV Genotype 1, 4, 5, and 6 Infection2017 [Zugriffsdatum: 03.07.2017]. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02243280>.
- [80] EU-CTR. 2014-002925-36 - Titel: An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Co-Administration of ABT-493 and ABT-530 With and Without Ribavirin in Subjects with Chronic Hepatitis C V0000 [Zugriffsdatum: 03.07.2017]. Verfügbar unter:

- https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002925-36.
- [81] WHO-ICTRP. NCT02243280 - Titel: A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Co-administration of ABT-493 and ABT-530 With and Without Ribavirin in Subjects With HCV Genotype 1, 4, 5, and 6 Infection2016 [Zugriffsdatum: 03.07.2017]. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02243280>.
- [82] ClinicalTrials.gov. NCT02243293 - Titel: A 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 Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 2, 3, 4, 5 or 6 Infection2017 [Zugriffsdatum: 04.07.2017]. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02243293>.
- [83] EU-CTR. 2014-002927-90 - Titel: 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 Hepatiti0000 [Zugriffsdatum: 04.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002927-90.
- [84] WHO-ICTRP. NCT02243293 - Titel: A 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 Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 2, 3, 4, 5 or 6 Infection2017 [Zugriffsdatum: 04.07.2017]. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02243293>.
- [85] ClinicalTrials.gov. NCT02604017 - Titel: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Subjects With Genotype 1 Infection2017 [Zugriffsdatum: 04.07.2017]. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02604017>.
- [86] EU-CTR. 2015-002087-17 - Titel: 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)0000 [Zugriffsdatum: 04.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002087-17.
- [87] WHO-ICTRP. EUCTR2015-002087-17-HU - Titel: A Randomized, Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infection (Endurance-1)2017 [Zugriffsdatum: 04.07.2017]. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002087-17-HU>.
- [88] PharmNet.Bund. 2015-002087-17 - Titel: 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)0000 [Zugriffsdatum: 04.07.2017]. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=11&docId=5&_changebranch=true.
- [89] ClinicalTrials.gov. NCT02640157 - Titel: A Study Comparing Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 to Sofosbuvir Dosed With Daclatasvir in Adults With HCV Genotype 3 Infection2017 [Zugriffsdatum: 04.07.2017]. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640157>.
- [90] EU-CTR. 2015-002272-24 - Titel: 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 [...]0000 [Zugriffsdatum: 04.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002272-24.
- [91] WHO-ICTRP. EUCTR2015-002272-24-DE - Titel: 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)2017 [Zugriffsdatum: 04.07.2017]. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002272-24-DE>.
- [92] PharmNet.Bund. 2015-002272-24 - Titel: 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)0000 [Zugriffsdatum: 04.07.2017]. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=11&docId=3&changebranch=true>.
- [93] ClinicalTrials.gov. NCT02692703 - Titel: A 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 (MAGELLAN-2)2017 [Zugriffsdatum: 04.07.2017]. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02692703>.
- [94] EU-CTR. 2015-005616-14 - Titel: 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 10000 [Zugriffsdatum: 04.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005616-14.
- [95] WHO-ICTRP. EUCTR2015-005616-14-GB - Titel: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Post-liver or Post-kidney transplant with Chronic Hepatitis C Virus2017 [Zugriffsdatum: 04.07.2017]. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005616-14-GB>.
- [96] ClinicalTrials.gov. NCT02642432 - Titel: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 2, 4, 5 or 6 Infection and Compensated Cirrhosis2017 [Zugriffsdatum: 04.07.2017]. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02642432>.
- [97] EU-CTR. 2015-003797-32 - Titel: A Single Arm, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 2, 4, 5 or 6 Infection and Compensated Cirrhosis (EXPEDITI)0000 [Zugriffsdatum: 04.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003797-32.
- [98] WHO-ICTRP. EUCTR2015-003797-32-DE - Titel: A Single Arm, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 2, 4, 5 or 6 Infection and Compensated Cirrhosis2017 [Zugriffsdatum: 04.07.2017]. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003797-32-DE>.
- [99] PharmNet.Bund. 2015-003797-32 - Titel: A Single Arm, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic

- Hepatitis C Virus Genotype 1, 2, 4, 5 or 6 Infection and Compensated Cirrhosis (EXPEDITION-1)0000 [Zugriffsdatum: 04.07.2017]. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=11&docId=4&_changebranch=true.
- [100] ClinicalTrials.gov. NCT02738138 - Titel: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Experimental Drugs ABT- 493/ABT-530 in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1-6 Infection and Human Immunodeficiency Virus -1 Coinfection (EXPEDITION-2)2017 [Zugriffsdatum: 04.07.2017]. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738138>.
- [101] EU-CTR. 2015-005577-20 - Titel: 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 (HIV0000 [Zugriffsdatum: 04.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005577-20.
- [102] WHO-ICTRP. NCT02738138 - Titel: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Experimental Drugs ABT- 493/ABT-530 in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1-6 Infection and Human Immunodeficiency Virus -1 Coinfection (EXPEDITION-2)2017 [Zugriffsdatum: 04.07.2017]. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02738138>.
- [103] PharmNet.Bund. 2015-005577-20 - Titel: 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)0000 [Zugriffsdatum: 04.07.2017]. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=11&docId=2&_changebranch=true.
- [104] ClinicalTrials.gov. NCT02651194 - Titel: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Renally Impaired Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 - 6 Infection2017 [Zugriffsdatum: 04.07.2017]. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02651194>.
- [105] EU-CTR. 2015-002353-35 - Titel: A Single-Arm, Open-Label, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Renally-Impaired Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 – 6 Infection (EXPEDITION-4)0000 [Zugriffsdatum: 04.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002353-35.
- [106] WHO-ICTRP. EUCTR2015-002353-35-GB - Titel: A Study to evaluate the Effect and Safety of experimental drugs ABT-493/ABT-530 in adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1-6 Infection and Renal Impairment2017 [Zugriffsdatum: 04.07.2017]. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002353-35-GB>.
- [107] AbbVie Inc. Clinical Study Report M14-867 (Final): An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Co-Administration of ABT-493 and ABT-530 With and Without Ribavirin in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1, 4, 5, and 6 Infection (SURVEYOR-I). 2016.
- [108] AbbVie Inc. Clinical Study Report M14-868 (Final): 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 Ribavirin in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 2, 3, 4, 5, or 6 Infection (SURVEYOR-II). 2017.
- [109] AbbVie Inc. Clinical Study Report M13-590 (Final): 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-I). 2017.
- [110] AbbVie Inc. Clinical Study Report M13-594 (Primary Analysis): 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-III). 2016.
- [111] AbbVie Inc. Clinical Study Report M13-596 (Primary Analysis): 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 Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 – 6 Infection (MAGELLAN-II). 2017.
- [112] AbbVie Inc. Clinical Study Report M14-172 (Primary Analysis): A Single Arm, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 2, 4, 5 or 6 Infection and Compensated Cirrhosis (EXPEDITION-I). 2016.
- [113] AbbVie Inc. Clinical Study Report M14-730 (Primary Analysis): Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 – 6 Infection and Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Co-Infection (EXPEDITION-II). 2017.
- [114] AbbVie Inc. Clinical Study Report M15-462 (Final): A Single-Arm, Open-Label, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Renally-Impaired Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 – 6 Infection (EXPEDITION-IV). 2017.
- [115] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Daklinza[®] 30 mg, 60 mg Filmtabletten (Daclatasvir). Stand: Februar 2017.
- [116] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Epclusa[®] 400 mg/100 mg Filmtabletten (Sofosbuvir/Velpatasvir). Stand: Februar 2017.
- [117] AbbVie Inc. Zusatzauswertungen M15-828 (CERTAIN-II). 2017.
- [118] AbbVie Inc. Zusatzauswertungen M14-867 (SURVEYOR-I). 2017.
- [119] AbbVie Inc. Zusatzauswertungen M14-868 (SURVEYOR-II). 2017.
- [120] AbbVie Inc. Zusatzauswertungen M13-590 (ENDURANCE-I). 2017.
- [121] AbbVie Inc. Tables Clinical Study Report M13-594 (Final): 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-III). 2017.
- [122] AbbVie Inc. Zusatzauswertungen M13-594 (ENDURANCE-III). 2017.
- [123] AbbVie Inc. Zusatzauswertungen M13-596 (MAGELLAN-II). 2017.
- [124] AbbVie Inc. Tables Clinical Study Report M14-172 (Final): A Single Arm, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 2, 4, 5 or 6 Infection and Compensated Cirrhosis (EXPEDITION-I). 2017.
- [125] AbbVie. Appendix 16.2__7.2: Subjects Deaths (M14-172, EXPEDITION-I). 2017.
- [126] AbbVie Inc. Zusatzauswertungen M14-172 (EXPEDITION-I). 2017.
- [127] AbbVie Inc. Zusatzauswertungen M14-730 (EXPEDITION-II). 2017.
- [128] AbbVie Inc. Zusatzauswertungen M15-462 (EXPEDITION-IV). 2017.

[129] AbbVie Inc. Zusatzauswertungen M15-594 (CERTAIN-I). 2017.

[130] 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.

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

Datenbankname Embase
Suchoberfläche Ovid
Datum der Suche 22. Juni 2017
Zeitsegment Embase Classic+Embase 1947 to 2017 June 22
Suchfilter keiner

| # | Suchbegriff | Ergebnis |
|---|--|----------|
| 1 | exp chronic hepatitis/ | 36720 |
| 2 | exp hepatitis C/ | 95751 |
| 3 | (Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp. | 185402 |
| 4 | 1 or 2 or 3 | 185402 |
| 5 | (ABT-493 or ABT493 or glecaprevir).mp. | 92 |
| 6 | (ABT-530 or ABT530 or pibrentasvir).mp. | 95 |
| 7 | 5 and 6 | 84 |
| 8 | 4 and 7 | 83 |

Datenbankname Medline
Suchoberfläche Ovid
Datum der Suche 22. Juni 2017
Zeitsegment Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present
Suchfilter keiner

| # | Suchbegriff | Ergebnis |
|---|--|----------|
| 1 | exp Hepatitis C/ | 56786 |
| 2 | exp Hepatitis C, Chronic/ | 20968 |
| 3 | (Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp. | 112114 |
| 4 | 1 or 2 or 3 | 112114 |
| 5 | (ABT-493 or ABT493 or glecaprevir).mp. | 8 |
| 6 | (ABT-530 or ABT530 or pibrentasvir).mp. | 9 |
| 7 | 5 and 6 | 6 |
| 8 | 4 and 7 | 6 |

| | |
|------------------------|---|
| Datenbankname | Cochrane |
| Suchoberfläche | Ovid |
| Datum der Suche | 22. Juni 2017 |
| Zeitsegment | EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials February 2017, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to March 29, 2017, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016, EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1stQuarter 2016 |
| Suchfilter | keiner |

| # | Suchbegriff | Ergebnis |
|---|--|----------|
| 1 | exp Hepatitis C/ | 2114 |
| 2 | exp Hepatitis C, Chronic/ | 1296 |
| 3 | (Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp. | 9320 |
| 4 | 1 or 2 or 3 | 9320 |
| 5 | (ABT-493 or ABT493 or glecaprevir).mp. | 16 |
| 6 | (ABT-530 or ABT530 or pibrentasvir).mp. | 14 |
| 7 | 5 and 6 | 14 |
| 8 | 4 and 7 | 14 |

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

| | |
|------------------------|--|
| Datenbankname | Embase |
| Suchoberfläche | Ovid |
| Datum der Suche | 22. Juni 2017 |
| Zeitsegment | Embase Classic+Embase 1947 to 2017 June 22 |
| Suchfilter | keiner |

| # | Suchbegriff | Ergebnis |
|---|--|----------|
| 1 | exp chronic hepatitis/ | 36720 |
| 2 | exp hepatitis C/ | 95751 |
| 3 | (Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp. | 185402 |
| 4 | 1 or 2 or 3 | 185402 |
| 5 | (ABT-493 or ABT493 or glecaprevir).mp. | 92 |
| 6 | (ABT-530 or ABT530 or pibrentasvir).mp. | 95 |
| 7 | 5 and 6 | 84 |
| 8 | 4 and 7 | 83 |

Datenbankname Medline
Suchoberfläche Ovid
Datum der Suche 22. Juni 2017
Zeitsegment Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present
Suchfilter keiner

| # | Suchbegriff | Ergebnis |
|---|--|----------|
| 1 | exp Hepatitis C/ | 56786 |
| 2 | exp Hepatitis C, Chronic/ | 20968 |
| 3 | (Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp. | 112114 |
| 4 | 1 or 2 or 3 | 112114 |
| 5 | (ABT-493 or ABT493 or glecaprevir).mp. | 8 |
| 6 | (ABT-530 or ABT530 or pibrentasvir).mp. | 9 |
| 7 | 5 and 6 | 6 |
| 8 | 4 and 7 | 6 |

| | |
|------------------------|---|
| Datenbankname | Cochrane |
| Suchoberfläche | Ovid |
| Datum der Suche | 22. Juni 2017 |
| Zeitsegment | EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials February 2017, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to March 29, 2017, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016, EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1stQuarter 2016 |
| Suchfilter | keiner |

| # | Suchbegriff | Ergebnis |
|---|--|----------|
| 1 | exp Hepatitis C/ | 2114 |
| 2 | exp Hepatitis C, Chronic/ | 1296 |
| 3 | (Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp. | 9320 |
| 4 | 1 or 2 or 3 | 9320 |
| 5 | (ABT-493 or ABT493 or glecaprevir).mp. | 16 |
| 6 | (ABT-530 or ABT530 or pibrentasvir).mp. | 14 |
| 7 | 5 and 6 | 14 |
| 8 | 4 and 7 | 14 |

Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche**zVT LDV/SOF**

| | |
|------------------------|---|
| Datenbankname | Embase |
| Suchoberfläche | Ovid |
| Datum der Suche | 20. Juni 2017 |
| Zeitsegment | Embase Classic+Embase 1947 to 2017 March 30 |
| Suchfilter | RCT-Filter nach Wong [130] |

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|----|--|-----------|
| 1 | exp Hepatitis C/ | 95.629 |
| 2 | exp Hepatitis C, Chronic/ | 5.037 |
| 3 | (Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp. | 185.203 |
| 4 | 1 or 2 or 3 | 185.203 |
| 5 | exp ledipasvir/ | 1.236 |
| 6 | exp sofosbuvir plus ledipasvir/ | 1.184 |
| 7 | ledipasvir*.mp. | 2.345 |
| 8 | (GS-5885or GS5885 or GS 5885).mp. | 130 |
| 9 | 1256388-51-8.rn. | 909 |
| 10 | ("LDV/SOF" or "SOF/LDV").mp. | 620 |
| 11 | 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 | 2.490 |
| 12 | random:.tw. | 1.216.420 |
| 13 | placebo:.mp. | 402.931 |
| 14 | double-blind:.tw. | 183.086 |
| 15 | 12 or 13 or 14 | 1.461.487 |
| 16 | 4 and 11 and 15 | 234 |

| | |
|------------------------|--|
| Datenbankname | Medline |
| Suchoberfläche | Ovid |
| Datum der Suche | 20. Juni 2017 |
| Zeitsegment | Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present |
| Suchfilter | RCT-Filter nach Wong [130] |

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|----|--|----------|
| 1 | exp Hepatitis C/ | 56.760 |
| 2 | exp Hepatitis C, Chronic/ | 20.961 |
| 3 | (Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp. | 112.110 |
| 4 | 1 or 2 or 3 | 112.110 |
| 5 | ledipasvir*.mp. | 581 |
| 6 | (GS-5885 or GS5885 or GS 5885).mp. | 10 |
| 7 | 1256388-51-8.rn. | 0 |
| 8 | ("LDV/SOF" or "SOF/LDV").mp. | 117 |
| 9 | 5 or 6 or 7 or 8 | 585 |
| 10 | randomized controlled trial.pt | 466.527 |
| 11 | randomized.mp | 737.558 |
| 12 | placebo.mp | 196.677 |
| 13 | 10 or 11 or 12 | 795.819 |
| 14 | 4 and 9 and 13 | 39 |

| | |
|------------------------|---|
| Datenbankname | Cochrane |
| Suchoberfläche | Ovid |
| Datum der Suche | 20. Juni 2017 |
| Zeitsegment | EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials Mai 2017 |
| Suchfilter | keiner |

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|----|--|----------|
| 1 | exp Hepatitis C/ | 2.114 |
| 2 | exp Hepatitis C, Chronic/ | 1.296 |
| 3 | (Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp. | 9.320 |
| 4 | 1 or 2 or 3 | 9.320 |
| 5 | ledipasvir*.mp. | 191 |
| 6 | (GS-5885 or GS5885 or GS 5885).mp. | 9 |
| 7 | 1256388-51-8.mp. | 0 |
| 8 | ("LDV/SOF" or "SOF/LDV").mp. | 112 |
| 9 | 5 or 6 or 7 or 8 | 211 |
| 10 | 4 and 9 | 211 |

zVT OBV/PTV/r+DSV

Datenbankname Embase
Suchoberfläche Ovid
Datum der Suche 20.06.2017
Zeitsegment Embase Classic+Embase 1947 to 2017 March 30
Suchfilter RCT-Filter nach Wong [130]

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|----|--|-----------|
| 1 | exp Hepatitis C/ | 95.629 |
| 2 | exp Hepatitis C, Chronic/ | 5.037 |
| 3 | (Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp. | 185.203 |
| 4 | 1 or 2 or 3 | 185.203 |
| 5 | (ABT-267 or ABT267 or Ombitasvir).mp. | 1.419 |
| 6 | (ABT-333 or ABT333 or Dasabuvir).mp. | 1.367 |
| 7 | (ABT-450 or ABT450 or Paritaprevir).mp. | 1.518 |
| 8 | 5 or 6 or 7 | 1.680 |
| 9 | 4 and 8 | 1.639 |
| 10 | random:.tw. | 1.216.420 |
| 11 | placebo:.mp. | 402.931 |
| 12 | double-blind:.tw. | 183.086 |
| 13 | 10 or 11 or 12 | 1.461.487 |
| 14 | 9 and 13 | 230 |

| | |
|------------------------|--|
| Datenbankname | Medline |
| Suchoberfläche | Ovid |
| Datum der Suche | 20.06.2017 |
| Zeitsegment | Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present |
| Suchfilter | RCT-Filter nach Wong [130] |

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|----|--|----------|
| 1 | exp Hepatitis C/ | 56.760 |
| 2 | exp Hepatitis C, Chronic/ | 20.961 |
| 3 | (Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp. | 112.110 |
| 4 | 1 or 2 or 3 | 112.110 |
| 5 | (ABT-267 or ABT267 or Ombitasvir).mp. | 333 |
| 6 | (ABT-333 or ABT333 or Dasabuvir).mp. | 301 |
| 7 | (ABT-450 or ABT450 or Paritaprevir).mp. | 356 |
| 8 | 5 or 6 or 7 | 381 |
| 9 | 4 and 8 | 369 |
| 10 | randomized controlled trial.pt | 466.527 |
| 11 | randomized.mp | 737.558 |
| 12 | placebo.mp | 196.677 |
| 13 | 10 or 11 or 12 | 795.819 |
| 14 | 9 and 13 | 43 |

Datenbankname Cochrane
Suchoberfläche Ovid
Datum der Suche 22.06.2017
Zeitsegment EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials Mai 2017
Suchfilter keiner

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|---|--|----------|
| 1 | exp Hepatitis C/ | 2.114 |
| 2 | exp Hepatitis C, Chronic/ | 1.296 |
| 3 | (Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp. | 9.320 |
| 4 | 1 or 2 or 3 | 9.320 |
| 5 | (ABT-267 or ABT267 or Ombitasvir).mp. | 162 |
| 6 | (ABT-333 or ABT333 or Dasabuvir).mp. | 141 |
| 7 | (ABT-450 or ABT450 or Paritaprevir).mp. | 167 |
| 8 | 5 or 6 or 7 | 176 |
| 9 | 4 and 8 | 173 |

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname Embase
Suchoberfläche Ovid
Datum der Suche 22. Juni 2017
Zeitsegment Embase Classic+Embase 1947 to 2017 June 22
Suchfilter keiner

| # | Suchbegriff | Ergebnis |
|---|--|----------|
| 1 | exp chronic hepatitis/ | 36720 |
| 2 | exp hepatitis C/ | 95751 |
| 3 | (Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp. | 185402 |
| 4 | 1 or 2 or 3 | 185402 |
| 5 | (ABT-493 or ABT493 or glecaprevir).mp. | 92 |
| 6 | (ABT-530 or ABT530 or pibrentasvir).mp. | 95 |
| 7 | 5 and 6 | 84 |
| 8 | 4 and 7 | 83 |

Datenbankname Medline
Suchoberfläche Ovid
Datum der Suche 22. Juni 2017
 Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)
Zeitsegment 1946 to Present
Suchfilter keiner

| # | Suchbegriff | Ergebnis |
|---|--|----------|
| 1 | exp Hepatitis C/ | 56786 |
| 2 | exp Hepatitis C, Chronic/ | 20968 |
| 3 | (Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp. | 112114 |
| 4 | 1 or 2 or 3 | 112114 |
| 5 | (ABT-493 or ABT493 or glecaprevir).mp. | 8 |
| 6 | (ABT-530 or ABT530 or pibrentasvir).mp. | 9 |
| 7 | 5 and 6 | 6 |
| 8 | 4 and 7 | 6 |

| | |
|------------------------|---|
| Datenbankname | Cochrane |
| Suchoberfläche | Ovid |
| Datum der Suche | 22. Juni 2017 |
| Zeitsegment | EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials February 2017, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to March 29, 2017, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016, EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1stQuarter 2016 |
| Suchfilter | keiner |

| # | Suchbegriff | Ergebnis |
|---|--|----------|
| 1 | exp Hepatitis C/ | 2114 |
| 2 | exp Hepatitis C, Chronic/ | 1296 |
| 3 | (Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp. | 9320 |
| 4 | 1 or 2 or 3 | 9320 |
| 5 | (ABT-493 or ABT493 or glecaprevir).mp. | 16 |
| 6 | (ABT-530 or ABT530 or pibrentasvir).mp. | 14 |
| 7 | 5 and 6 | 14 |
| 8 | 4 and 7 | 14 |

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](http://www.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 III" OR "Phase IV") [PHASE] |
| Treffer | 23 |

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|------------------------|--|
| Studienregister | ClinicalTrials.gov |
| Internetadresse | http://clinicaltrials.gov/ct2/home |
| Datum der Suche | 21. Juni 2017 |
| Suchstrategie | Hepatitis C OR C Hepatitis OR Hepatitis C, chronic OR chronic Hepatitis OR chronic HC OR cHC OR HCV [Conditions] AND ABT493 OR ABT-493 OR ABT 493 OR Glecaprevir OR ABT530 OR ABT-530 OR ABT 530 OR Pibrentasvir[Interventions] AND ALL studies [Study Type]/[Study Results]/[Recruitment] |
| Treffer | 26 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | EU-CTR |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| Datum der Suche | 21. Juni 2017 |
| Suchstrategie | (ABT493 OR ABT-493 OR "ABT 493" OR Glecaprevir) AND (ABT530 OR ABT-530 OR "ABT 530" OR Pibrentasvir) |
| Treffer | 14 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | WHO-ICTRP |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx |
| Datum der Suche | 21. Juni 2017 |
| Suchstrategie | Hepatitis C OR C Hepatitis OR Hepatitis C, Chronic OR chronic HC OR cHC OR HCV [Condition] AND ABT493 OR ABT-493 OR ABT 493 OR Glecaprevir OR ABT530 OR ABT-530 OR ABT 530 OR Pibrentasvir [Intervention] [Recruitment Status is] ALL |
| Treffer | 27 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | PharmNet.bund |
| Internetadresse | http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm |
| Datum der Suche | 21. Juni 2017 |
| Suchstrategie | ?ABT-493? [Active substance] OR ?ABT493? [Active substance] OR ?ABT 493? [Active substance] OR ?Glecaprevir? [Active substance] OR ?ABT-530? [Active substance] OR ?ABT530? [Active substance] OR ?ABT 530? [Active substance] OR ?Pibrentasvir? [Active substance] AND no restrictions [Phase] |
| Treffer | 7 |

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

| | |
|------------------------|--|
| Studienregister | ClinicalTrials.gov |
| Internetadresse | http://clinicaltrials.gov/ct2/home |
| Datum der Suche | 21. Juni 2017 |
| Suchstrategie | Hepatitis C OR C Hepatitis OR Hepatitis C, chronic OR chronic Hepatitis OR chronic HC OR cHC OR HCV [Conditions] AND ABT493 OR ABT-493 OR ABT 493 OR Glecaprevir OR ABT530 OR ABT-530 OR ABT 530 OR Pibrentasvir[Interventions] AND ALL studies [Study Type]/[Study Results]/[Recruitment] |
| Treffer | 26 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | EU-CTR |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| Datum der Suche | 21. Juni 2017 |
| Suchstrategie | (ABT493 OR ABT-493 OR "ABT 493" OR Glecaprevir) AND (ABT530 OR ABT-530 OR "ABT 530" OR Pibrentasvir) |
| Treffer | 14 |

| | |
|------------------------|--|
| Studienregister | WHO-ICTRP |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx |
| Datum der Suche | 21. Juni 2017 |
| Suchstrategie | Hepatitis C OR C Hepatitis OR Hepatitis C, Chronic OR chronic HC OR cHC OR HCV [Condition] AND ABT493 OR ABT-493 OR ABT 493 OR Glecaprevir OR ABT530 OR ABT-530 OR ABT 530 OR Pibrentasvir [Intervention] [Recruitment Status is] ALL |
| Treffer | 27 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | PharmNet.bund |
| Internetadresse | http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm |
| Datum der Suche | 21. Juni 2017 |
| Suchstrategie | ?ABT-493? [Active substance] OR ?ABT493? [Active substance] OR ?ABT 493? [Active substance] OR ?Glecaprevir? [Active substance] OR ?ABT-530? [Active substance] OR ?ABT530? [Active substance] OR ?ABT 530? [Active substance] OR ?Pibrentasvir? [Active substance] AND no restrictions [Phase] |
| Treffer | 7 |

Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche**zVT LDV/SOF**

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | clinicaltrials.gov |
| Internetadresse | http://www.clinicaltrials.gov |
| Datum der Suche | 20. Juni 2017 |
| Suchstrategie | Hepatitis C OR C Hepatitis OR Hepatitis C, chronic OR chronic Hepatitis OR chronic HC OR cHC OR HCV [Conditions] AND ledipasvir OR GS-5885 OR GS5885 OR GS 5885 OR 1256388-51-8 OR LDV/SOF OR SOF/LDV [Intervention] AND ALL studies [Study Type]/[Study Results]/[Recruitment] |
| Treffer | 108 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | EU Clinical Trials Register |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| Datum der Suche | 20. Juni 2017 |
| Suchstrategie | (ledipasvir* OR GS-5885 OR GS5885 OR "GS 5885" OR 1256388-51-8 OR "LDV/SOF" OR "SOF/LDV") |
| Treffer | 28 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | ICTRP Search Portal der WHO (Advanced search) |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx |
| Datum der Suche | 20. Juni 2017 |
| Suchstrategie | Hepatitis C OR C Hepatitis OR Hepatitis C, chronic OR chronic Hepatitis OR chronic HC OR cHC OR HCV [Condition] AND ledipasvir OR GS-5885 OR GS5885 OR GS 5885 OR 1256388-51-8 OR LDV/SOF OR SOF/LDV [Intervention] AND [Recruitment Status is] ALL |
| Treffer | 176 Einträge zu 106 Studien |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | PharmNet.Bund |
| Internetadresse | http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm |
| Datum der Suche | 20. Juni 2017 |
| Suchstrategie | <p>?ledipasvir? [Active substance] ODER ?GS-5885? [Active substance] ODER ?GS5885? [Active substance] ODER ?GS 5885? [Active substance] ODER ?1256388-51-8? [Active substance] ODER ?LDV/SOF? [Active substance] ODER ?SOF/LDV? [Active substance]</p> <p>Treffer: 11</p> <p>?ledipasvir? [Title] ODER ?GS-5885? [Title] ODER ?GS5885? [Title] ODER ?GS 5885? [Title] ODER ?1256388-51-8? [Title] ODER ?LDV/SOF? [Title] ODER ?SOF/LDV? [Title]</p> <p>Treffer: 8</p> <p>?ledipasvir? [Product name/code] ODER ?GS-5885? [Product name/code] ODER ?GS5885?[Product name/code] ODER ?GS 5885? [Product name/code] ODER ?1256388-51-8? [Product name/code] ODER ?LDV/SOF? [Product name/code] ODER SOF/LDV [Product name/code]</p> <p>Treffer: 11</p> |
| Treffer | 11 (ohne 19 Duplikate) |

zVT OBV/PTV/r+DSV

| | |
|------------------------|--|
| Studienregister | clinicaltrials.gov |
| Internetadresse | http://www.clinicaltrials.gov |
| Datum der Suche | 20. Juni 2017 |
| Suchstrategie | Hepatitis C OR C Hepatitis OR Hepatitis C, chronic OR chronic Hepatitis OR chronic HC OR cHC OR HCV [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] AND ALL studies [Recruitment]/[Study Results]/[Study Type] |
| Treffer | 104 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | EU Clinical Trials Register |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| Datum der Suche | 20. Juni 2017 |
| Suchstrategie | 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 | 35 |

| | |
|------------------------|--|
| Studienregister | WHO-ICTRP |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx (Advanced Search) |
| Datum der Suche | 20. Juni 2017 |
| Suchstrategie | Hepatitis C OR C Hepatitis OR Hepatitis C, Chronic OR chronic HC OR cHC OR HCV [Condition] AND ABT267 OR ABT-267 OR ABT 267 OR Ombitasvir OR OBV OR ABT333 OR ABT-333 OR ABT 333 OR Dasabuvir OR DSV OR ABT450 OR ABT-450 OR ABT 450 OR Paritaprevir OR PTV [Intervention] [Recruitment Status is] ALL |
| Treffer | 194 Einträge zu 84 Studien |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | PharmNet.Bund |
| Internetadresse | http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm |
| Datum der Suche | 20. Juni 2017 |
| Suchstrategie | <p>Aufgrund der hohen Anzahl an Suchbegriffen wurden drei getrennte Suchanfragen durchgeführt.</p> <p>Ombitasvir: ?ABT-267? [Active substance] ODER ?ABT267? [Active substance] ODER ?ABT 267? [Active substance] ODER ?Ombitasvir? [Active substance] ODER ?OBV? [Active substance]</p> <p>Treffer:12 ?ABT-267? [Title] ODER ?ABT267? [Title] ODER ?ABT 267? [Title] ODER ?Ombitasvir? [Title] ODER ?OBV? [Title]</p> <p>Treffer: 10 ?ABT-267? [Product name/code] ODER ?ABT267? [Product name/code] ODER ?ABT 267? [Product name/code] ODER ?Ombitasvir? [Product name/code] ODER ?OBV? [Product name/code]</p> <p>Treffer: 11</p> <p>Paritaprevir: ?ABT-450? [Active substance] ODER ?ABT450? [Active substance] ODER ?ABT 450? [Active substance] ODER ?Paritaprevir? [Active substance] ODER ?PTV? [Active substance]</p> <p>Treffer: 12 ?ABT-450? [Title] ODER ?ABT450? [Title] ODER ?ABT 450? [Title] ODER ?Paritaprevir? [Title] ODER ?PTV? [Title]</p> <p>Treffer: 10 ?ABT-450? [Product name/code] ODER ?ABT450? [Product name/code] ODER ?ABT 450? [Product name/code] ODER ?Paritaprevir? [Product name/code] ODER ?PTV? [Product name/code]</p> <p>Treffer: 11</p> <p>Dasabuvir: ?ABT-333? [Active substance] ODER ?ABT333? [Active substance] ODER ?ABT 333? [Active substance] ODER ?Dasabuvir? [Active substance] ODER ?DSV? [Active substance]</p> <p>Treffer: 10 ?ABT-333? [Title] ODER ?ABT333? [Title] ODER ?ABT 333? [Title] ODER ?Dasabuvir? [Title] ODER ?DSV? [Title]</p> <p>Treffer: 9 ?ABT-333? [Product name/code] ODER ?ABT333? [Product name/code] ODER ?ABT 333? [Product name/code] ODER ?Dasabuvir? [Product name/code] ODER ?DSV? [Product name/code]</p> <p>Treffer: 10</p> |
| Treffer | 12 (ohne Duplikate) |

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

| | |
|------------------------|--|
| Studienregister | ClinicalTrials.gov |
| Internetadresse | http://clinicaltrials.gov/ct2/home |
| Datum der Suche | 21. Juni 2017 |
| Suchstrategie | Hepatitis C OR C Hepatitis OR Hepatitis C, chronic OR chronic Hepatitis OR chronic HC OR cHC OR HCV [Conditions] AND ABT493 OR ABT-493 OR ABT 493 OR Glecaprevir OR ABT530 OR ABT-530 OR ABT 530 OR Pibrentasvir[Interventions] AND ALL studies [Study Type]/[Study Results]/[Recruitment] |
| Treffer | 26 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | EU-CTR |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| Datum der Suche | 21. Juni 2017 |
| Suchstrategie | (ABT493 OR ABT-493 OR "ABT 493" OR Glecaprevir) AND (ABT530 OR ABT-530 OR "ABT 530" OR Pibrentasvir) |
| Treffer | 14 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | WHO-ICTRP |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx |
| Datum der Suche | 21. Juni 2017 |
| Suchstrategie | Hepatitis C OR C Hepatitis OR Hepatitis C, Chronic OR chronic HC OR cHC OR HCV [Condition] AND ABT493 OR ABT-493 OR ABT 493 OR Glecaprevir OR ABT530 OR ABT-530 OR ABT 530 OR Pibrentasvir [Intervention] [Recruitment Status is] ALL |
| Treffer | 27 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | PharmNet.bund |
| Internetadresse | http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm |
| Datum der Suche | 21. Juni 2017 |
| Suchstrategie | ?ABT-493? [Active substance] OR ?ABT493? [Active substance] OR ?ABT 493? [Active substance] OR ?Glecaprevir? [Active substance] OR ?ABT-530? [Active substance] OR ?ABT530? [Active substance] OR ?ABT 530? [Active substance] OR ?Pibrentasvir? [Active substance] AND no restrictions [Phase] |
| Treffer | 7 |

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

Tabelle 4-484 (Anhang): Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Publikationen in der bibliografischen Literaturrecherche (RCT – zu bewertendes Arzneimittel)

| # | Quelle | Ausschlussgrund |
|-----|--|------------------------|
| (1) | Carceller, V.; Tell, M.; Diaz, N.. 2016. European Association for the Study of the Liver (EASL) – 51 st International Liver Congress Barcelona, Spain - April 13-17, 2016. <i>Drugs of the Future</i> , 41(5): 321-324 | A6: Publikationstyp |
| (2) | Gane, E.; Poordad, F.; Wang, S.; Asatryan, A.; Kwo, P. Y.; Lalezari, J.; Wyles, D. L.; Hassanein, T.; Aguilar, H.; Maliakkal, B.; Liu, R.; Lin, C. W.; Ng, T. I.; Kort, J.; Mensa, F. J.. 2016. High Efficacy of ABT-493 and ABT-530 Treatment in Patients With HCV Genotype 1 or 3 Infection and Compensated Cirrhosis. <i>Gastroenterology</i> , 151(4): 651-659.e1 | A3: Vergleichstherapie |
| (3) | Lawitz, E. J.; O'Riordan, W. D.; Asatryan, A.; Freilich, B. L.; Box, T. D.; Overcash, J. S.; Lovell, S.; Ng, T. I.; Liu, W.; Campbell, A.; Lin, C. W.; Yao, B.; Kort, J.. 2016. Potent Antiviral Activities of the Direct-Acting Antivirals ABT-493 and ABT-530 with Three-Day Monotherapy for Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 60(3): 1546-1555 | A3: Vergleichstherapie |
| (4) | Rabasseda, X.. 2015. A report from the European association for the study of the Liver's 50 th international liver congress (April 22-26 - Vienna, Austria). <i>Drugs of Today</i> , 51(4): 261-271 | A6: Publikationstyp |

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche**

Tabelle 4-485 (Anhang): Im Volltext gesichtete und ausgeschlossenen Publikationen in der bibliografischen Literaturrecherche (RCT für indirekte Vergleiche – zu bewertendes Arzneimittel)

| # | Quelle | Ausschlussgrund |
|-----|--|---------------------|
| (1) | Carceller, V.; Tell, M.Diaz, N.. 2016. European Association for the Study of the Liver (EASL) – 51 st International Liver Congress Barcelona, Spain - April 13-17, 2016. <i>Drugs of the Future</i> , 41(5): 321-324 | A6: Publikationstyp |
| (2) | Gane, E.; Poordad, F.; Wang, S.; Asatryan, A.; Kwo, P. Y.; Lalezari, J.; Wyles, D. L.; Hassanein, T.; Aguilar, H.; Maliakkal, B.; Liu, R.; Lin, C. W.; Ng, T. I.; Kort, J.Mensa, F. J.. 2016. High Efficacy of ABT-493 and ABT-530 Treatment in Patients With HCV Genotype 1 or 3 Infection and Compensated Cirrhosis. <i>Gastroenterology</i> , 151(4): 651-659.e1 | A5: Studientyp |
| (3) | Lawitz, E. J.; O'Riordan, W. D.; Asatryan, A.; Freilich, B. L.; Box, T. D.; Overcash, J. S.; Lovell, S.; Ng, T. I.; Liu, W.; Campbell, A.; Lin, C. W.; Yao, B.Kort, J.. 2016. Potent Antiviral Activities of the Direct-Acting Antivirals ABT-493 and ABT-530 with Three-Day Monotherapy for Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 60(3): 1546-1555 | A2: Intervention |
| (4) | Rabasseda, X.. 2015. A report from the European association for the study of the Liver's 50 th international liver congress (April 22-26 - Vienna, Austria). <i>Drugs of Today</i> , 51(4): 261-271 | A6: Publikationstyp |

Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche***zVT LDV/SOF***

Nicht zutreffend. Alle Quellen konnten anhand des Abstracts ausgeschlossen werden.

zVT OBV/PTV/r+DSV

Nicht zutreffend. Alle Quellen konnten anhand des Abstracts ausgeschlossen werden.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-486 (Anhang): Im Volltext gesichtete und ausgeschlossenen Publikationen in der bibliografischen Literaturrecherche (weitere Untersuchungen)

| # | Quelle | Ausschlussgrund |
|-----|---|---------------------|
| (1) | Carceller, V.; Tell, M. Diaz, N.. 2016. European Association for the Study of the Liver (EASL) – 51 st International Liver Congress Barcelona, Spain - April 13-17, 2016. <i>Drugs of the Future</i> , 41(5): 321-324 | A6: Publikationstyp |
| (2) | Lawitz, E. J.; O'Riordan, W. D.; Asatryan, A.; Freilich, B. L.; Box, T. D.; Overcash, J. S.; Lovell, S.; Ng, T. I.; Liu, W.; Campbell, A.; Lin, C. W.; Yao, B. Kort, J.. 2016. Potent Antiviral Activities of the Direct-Acting Antivirals ABT-493 and ABT-530 with Three-Day Monotherapy for Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> , 60(3): 1546-1555 | A2: Intervention |
| (3) | Poordad, F.; Felizarta, F.; Asatryan, A.; Sulkowski, M. S.; Reindollar, R. W.; Landis, C. S.; Gordon, S. C.; Flamm, S. L.; Fried, M. W.; Bernstein, D. E.; Lin, C. W.; Liu, R.; Lovell, S. S.; Ng, T. I.; Kort, J. Mensa, F. J.. 2017. Glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks for hepatitis C virus genotype 1 infection and prior direct-acting antiviral treatment. <i>Hepatology</i> ., | A2: Intervention |
| (4) | Rabasseda, X.. 2015. A report from the European association for the study of the Liver's 50 th international liver congress (April 22-26 - Vienna, Austria). <i>Drugs of Today</i> , 51(4): 261-271 | A6: Publikationstyp |

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

| Register | Trefferzahl Anhang 4-B1 | Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1 | Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-16 |
|--|----------------------------|---|--|
| ClinicalTrials | 26 | 25 (Position 1-25) | 1 |
| EU-CTR | 14 | 14 (Position 26-39) | 0 |
| WHO ICTRP | 27 | 26 (Position 40-65) | 2 |
| PharmNet.Bund | 7 | 7 (Position 66-72) | 0 |
| Summe | $\Sigma=74$ | $\Sigma=72$ | $\Sigma=2$ |
| Abkürzungen: EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal; WHO: World Health Organization | | | |

Tabelle 4-487 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche (RCT –zu bewertendes Arzneimittel)

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-----------------------|---------------|--|------------------|
| ClinicalTrials | | | |
| (1) | 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: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01995071 | A2: Intervention |
| (2) | 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: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02068222 | A2: Intervention |
| (3) | NCT02243280 | A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Co-administration of ABT-493 and ABT-530 With and Without Ribavirin in Subjects With HCV Genotype 1, 4, 5, and 6 Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02243280 | A5: Studientyp |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------|---------------|--|------------------------|
| (4) | NCT02243293 | A 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 Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 2, 3, 4, 5 or 6 Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02243293 | A5: Studientyp |
| (5) | NCT02296905 | Pharmacokinetics and Safety of ABT-493 and/or ABT-530 in Subjects With Normal and Impaired Hepatic Function. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296905 | A2: Intervention |
| (6) | NCT02441283 | A Study to Assess Resistance and Durability of Response to ABT-493 and/or ABT-530. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02441283 | A5: Studientyp |
| (7) | NCT02446717 | A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of ABT-493 and ABT-530 With and Without Ribavirin in Adults With HCV Who Failed a Prior DAA Containing Therapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446717 | A5: Studientyp |
| (8) | NCT02604017 | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Subjects With Genotype 1 Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02604017 | A5: Studientyp |
| (9) | NCT02634008 | Treatment of Recently Acquired Hepatitis C With the 3D Regimen or G/P. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634008 | A5: Studientyp |
| (10) | NCT02636595 | The Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 4, 5, or 6 Infection (ENDURANCE-4). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02636595 | A2: Intervention |
| (11) | 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. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640157 | A3: Vergleichstherapie |
| (12) | 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. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640482 | A2: Intervention |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------|---------------|---|-------------------------|
| (13) | NCT02642432 | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 2, 4, 5 or 6 Infection and Compensated Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02642432 | A5: Studientyp |
| (14) | NCT02651194 | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Renally Impaired Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 - 6 Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02651194 | A5: Studientyp |
| (15) | NCT02692703 | A 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 (MAGELLAN-2). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02692703 | A5: Studientyp |
| (16) | 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. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02707952 | A3: Vergleichstherapie |
| (17) | NCT02738138 | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Experimental Drugs ABT- 493/ABT-530 in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1-6 Infection and Human Immunodeficiency Virus -1 Coinfection (EXPEDITION-2). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738138 | A5: Studientyp |
| (18) | 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. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939989 | A2: Intervention |
| (19) | NCT02966795 | A Study of of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 5 or 6 Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02966795 | A5: Studientyp |
| (20) | NCT03067129 | A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Pediatric Subjects With Genotypes 1-6 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03067129 | A1: Patientenpopulation |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|---------------|----------------|---|---------------------|
| (21) | NCT03069365 | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 - 6 Infection and Renal Impairment. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03069365 | A6: Publikationstyp |
| (22) | NCT03089944 | A Study of Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) in Treatment-Naïve Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1, 2, 4, 5 or 6 Infection and Compensated Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03089944 | A2: Intervention |
| (23) | NCT03092375 | Multi-Center, Randomized, Open-Label Study of G/P +/- RBV for NS5A + SOF Previously Treated GT1 HCV Subjects. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03092375 | A6: Publikationstyp |
| (24) | NCT03117569 | Trial of Simplified Treatment Monitoring for 8 Weeks Glecaprevir/Pibrentasvir in Chronic Hepatitis C Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03117569 | A2: Intervention |
| (25) | NCT03123965 | Expanded Access to Glecaprevir/ Pibrentasvir. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123965 | A5: Studientyp |
| EU-CTR | | | |
| (26) | 2014-002925-36 | An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Co-Administration of ABT-493 and ABT-530 With and Without Ribavirin in Subjects with Chronic Hepatitis C V... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002925-36 | A5: Studientyp |
| (27) | 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: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002927-90 | A5: Studientyp |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------|----------------|--|------------------------|
| (28) | 2015-000452-24 | A Follow-up Study to Assess Resistance and Durability of Response to AbbVie Direct-Acting Antiviral Agent (DAA) Therapy (ABT-493 and/or ABT-530) in Subjects Who Participated in Phase 2 or 3 Clinic.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000452-24 | A5: Studientyp |
| (29) | 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: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002087-17 | A5: Studientyp |
| (30) | 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: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002272-24 | A3: Vergleichstherapie |
| (31) | 2015-002348-14 | A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection (ENDURANCE-2). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002348-14 | A2: Intervention |
| (32) | 2015-002349-80 | A Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 4, 5, or 6 Infection (ENDURANCE-4). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002349-80 | A2: Intervention |
| (33) | 2015-002350-13 | A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Co-Administration of ABT-493 and ABT-530 (or ABT-493/ABT-530) With and Without Ribavirin in Adu.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002350-13 | A5: Studientyp |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------|----------------|--|------------------|
| (34) | 2015-002353-35 | A Single-Arm, Open-Label, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Renally-Impaired Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 – 6 Infection (EXPEDITION-4). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002353-35 | A5: Studientyp |
| (35) | 2015-003797-32 | A Single Arm, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 2, 4, 5 or 6 Infection and Compensated Cirrhosis (EXPEDITI... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003797-32 | A5: Studientyp |
| (36) | 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: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005577-20 | A5: Studientyp |
| (37) | 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: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005616-14 | A5: Studientyp |
| (38) | 2016-002491-26 | An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Combination with Sofosbuvir and Ribavirin in Chronic Hepatitis C (HCV) Infected Subjects Who Have Experien.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002491-26 | A2: Intervention |
| (39) | 2016-004182-60 | A Multicenter, Open-Label, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Renally-Impaired Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 – 6 Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004182-60 | A5: Studientyp |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------------------|------------------------|---|------------------------|
| WHO ICTRP | | | |
| (40) | EUCTR2015-002087-17-HU | A Randomized, Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infection (Endurance-1). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002087-17-HU | A5: Studientyp |
| (41) | 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. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002272-24-DE | A3: Vergleichstherapie |
| (42) | EUCTR2015-002348-14-BE | A study to evaluate the safety and effect of the 2 experimental drugs ABT-493/ABT-530 in people with HCV. „Experimental“ means that they have not been approved by any regulatory agency for sale to the public. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002348-14-BE | A2: Intervention |
| (43) | EUCTR2015-002349-80-PT | A Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 4, 5, or 6 Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002349-80-PT | A2: Intervention |
| (44) | EUCTR2015-002353-35-GB | A Study to evaluate the Effect and Safety of experimental drugs ABT-493/ABT-530 in adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1-6 Infection and Renal Impairment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002353-35-GB | A5: Studientyp |
| (45) | EUCTR2015-003797-32-DE | A Single Arm, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 2, 4, 5 or 6 Infection and Compensated Cirrhosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003797-32-DE | A5: Studientyp |
| (46) | EUCTR2015-005616-14-GB | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Post-liver or Post-kidney transplant with Chronic Hepatitis C Virus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005616-14-GB | A5: Studientyp |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------|------------------------|--|------------------------|
| (47) | EUCTR2016-002491-26-GB | Open-Label, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Combination with Sofosbuvir and Ribavirin in Chronic Hepatitis C (HCV) Infected Subjects Who Have Experienced Virologic Failure in AbbVie HCV Clinical Studies. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002491-26-GB | A2: Intervention |
| (48) | JPRN-UMIN000022567 | To calculate the efficacy and safety of ABT-493/ABT-530 for HCV in Japan, Randomised non-blinded multicenter trial. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022567 | A3: Vergleichstherapie |
| (49) | JPRN-UMIN000022569 | To calculate the efficacy and safety of ABT-493/ABT-530 for HCV genotype 2 in Japan, Randomised non-blinded multicenter trial. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022569 | Duplikat |
| (50) | 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: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01995071 | A2: Intervention |
| (51) | 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: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02068222 | A2: Intervention |
| (52) | NCT02243280 | A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Co-administration of ABT-493 and ABT-530 With and Without Ribavirin in Subjects With HCV Genotype 1, 4, 5, and 6 Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02243280 | A5: Studientyp |
| (53) | NCT02243293 | A 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 Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 2, 3, 4, 5 or 6 Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02243293 | A5: Studientyp |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------|---------------|---|-------------------------|
| (54) | NCT02441283 | A Study to Assess Resistance and Durability of Response to ABT-493 and/or ABT-530. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02441283 | A5: Studientyp |
| (55) | NCT02446717 | A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of ABT-493 and ABT-530 With and Without Ribavirin in Adults With HCV Who Failed a Prior DAA Containing Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02446717 | A5: Studientyp |
| (56) | NCT02634008 | Treatment of Recently Acquired Hepatitis C With the 3D Regimen or G/P. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02634008 | A5: Studientyp |
| (57) | NCT02707952 | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Japanese Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02707952 | A3: Vergleichstherapie |
| (58) | NCT02738138 | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Experimental Drugs ABT- 493/ABT-530 in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1-6 Infection and Human Immunodeficiency Virus -1 Coinfection (EXPEDITION-2). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02738138 | A5: Studientyp |
| (59) | NCT02966795 | A Study of of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 5 or 6 Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02966795 | A5: Studientyp |
| (60) | NCT03067129 | A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Pediatric Subjects With Genotypes 1-6 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03067129 | A1: Patientenpopulation |
| (61) | NCT03069365 | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 - 6 Infection and Renal Impairment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03069365 | A6: Publikationstyp |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|----------------------|----------------|---|------------------------|
| (62) | NCT03089944 | A Study of Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) in Treatment-Naïve Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1, 2, 4, 5 or 6 Infection and Compensated Cirrhosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03089944 | A5: Studientyp |
| (63) | NCT03092375 | Multi-Center, Randomized, Open-Label Study of G/P +/- RBV for NS5A + SOF Previously Treated GT1 HCV Subjects. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03092375 | A3: Vergleichstherapie |
| (64) | NCT03117569 | Trial of Simplified Treatment Monitoring for 8 Weeks Glecaprevir/Pibrentasvir in Chronic Hepatitis C Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03117569 | A2: Intervention |
| (65) | NCT03123965 | Expanded Access to Glecaprevir/ Pibrentasvir. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03123965 | A5: Studientyp |
| PharmNet.Bund | | | |
| (66) | 2015-000452-24 | A Follow-up Study to Assess Resistance and Durability of Response to AbbVie Direct-ActingAntiviral Agent (DAA) Therapy (ABT-493 and/or ABT-530) 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: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A5: Studientyp |
| (67) | 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). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A5: Studientyp |
| (68) | 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: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A3: Vergleichstherapie |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------|----------------|---|------------------|
| (69) | 2015-003797-32 | A Single Arm, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 2, 4, 5 or 6 Infection and Compensated Cirrhosis (EXPEDITION-1). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A5: Studientyp |
| (70) | 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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A5: Studientyp |
| (71) | 2016-002491-26 | An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Combination with Sofosbuvir and Ribavirin in Chronic Hepatitis C (HCV) Infected Subjects Who Have Experienced Virologic Failure in AbbVie HCV Clinical Studies (MAGELLAN-3). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A2: Intervention |
| (72) | 2016-004182-60 | A Multicenter, Open-Label, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Renally-Impaired Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 - 6 Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A5: Studientyp |

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche

| Register | Trefferzahl Anhang 4-B2 | Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D2 | Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-49 |
|--|----------------------------|---|--|
| ClinicalTrials | 26 | 8 (Position 1-25) | 1 |
| EU-CTR | 14 | 3 (Position 26-39) | 0 |
| WHO ICTRP | 27 | 8 (Position 40-65) | 1 |
| PharmNet.Bund | 7 | 8 (Position 66-72) | 0 |
| Summe | $\Sigma=74$ | $\Sigma=72$ | $\Sigma=2$ |
| Abkürzungen: EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal | | | |

Tabelle 4-488 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche (RCT für indirekte Vergleiche – zu bewertendes Arzneimittel)

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-----------------------|---------------|--|------------------|
| ClinicalTrials | | | |
| (1) | 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: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01995071 | A2: Intervention |
| (2) | 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: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02068222 | A2: Intervention |
| (3) | NCT02243280 | A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Co-administration of ABT-493 and ABT-530 With and Without Ribavirin in Subjects With HCV Genotype 1, 4, 5, and 6 Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02243280 | A5: Studientyp |
| (4) | NCT02243293 | A 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 Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 2, 3, 4, 5 or 6 Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02243293 | A5: Studientyp |
| (5) | NCT02296905 | Pharmacokinetics and Safety of ABT-493 and/or ABT-530 in Subjects With Normal and Impaired Hepatic Function. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296905 | A2: Intervention |
| (6) | NCT02441283 | A Study to Assess Resistance and Durability of Response to ABT-493 and/or ABT-530. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02441283 | A5: Studientyp |
| (7) | NCT02446717 | A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of ABT-493 and ABT-530 With and Without Ribavirin in Adults With HCV Who Failed a Prior DAA Containing Therapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446717 | A5: Studientyp |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------|---------------|--|------------------|
| (8) | NCT02604017 | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Subjects With Genotype 1 Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02604017 | A5: Studientyp |
| (9) | NCT02634008 | Treatment of Recently Acquired Hepatitis C With the 3D Regimen or G/P. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634008 | A5: Studientyp |
| (10) | NCT02636595 | The Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 4, 5, or 6 Infection (ENDURANCE-4). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02636595 | A2: Intervention |
| (11) | 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. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640157 | A2: Intervention |
| (12) | 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. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640482 | A2: Intervention |
| (13) | NCT02642432 | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 2, 4, 5 or 6 Infection and Compensated Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02642432 | A5: Studientyp |
| (14) | NCT02651194 | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Renally Impaired Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 - 6 Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02651194 | A5: Studientyp |
| (15) | NCT02692703 | A 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 (MAGELLAN-2). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02692703 | A5: Studientyp |
| (16) | 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. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723084 | A5: Studientyp |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------|---------------|---|-------------------------|
| (17) | NCT02738138 | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Experimental Drugs ABT- 493/ABT-530 in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1-6 Infection and Human Immunodeficiency Virus -1 Coinfection (EXPEDITION-2). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738138 | A5: Studientyp |
| (18) | 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. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939989 | A2: Intervention |
| (19) | NCT02966795 | A Study of of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 5 or 6 Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02966795 | A5: Studientyp |
| (20) | NCT03067129 | A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Pediatric Subjects With Genotypes 1-6 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03067129 | A1: Patientenpopulation |
| (21) | NCT03069365 | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 - 6 Infection and Renal Impairment. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03069365 | A6: Publikationstyp |
| (22) | NCT03089944 | A Study of Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) in Treatment-Naïve Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1, 2, 4, 5 or 6 Infection and Compensated Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03089944 | A2: Intervention |
| (23) | NCT03092375 | Multi-Center, Randomized, Open-Label Study of G/P +/- RBV for NS5A + SOF Previously Treated GT1 HCV Subjects. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03092375 | A6: Publikationstyp |
| (24) | NCT03117569 | Trial of Simplified Treatment Monitoring for 8 Weeks Glecaprevir/Pibrentasvir in Chronic Hepatitis C Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03117569 | A2: Intervention |
| (25) | NCT03123965 | Expanded Access to Glecaprevir/ Pibrentasvir. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123965 | A5: Studientyp |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|---------------|----------------|---|------------------|
| EU-CTR | | | |
| (26) | 2014-002925-36 | An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Co-Administration of ABT-493 and ABT-530 With and Without Ribavirin in Subjects with Chronic Hepatitis C V... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002925-36 | A5: Studientyp |
| (27) | 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: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002927-90 | A5: Studientyp |
| (28) | 2015-000452-24 | A Follow-up Study to Assess Resistance and Durability of Response to AbbVie Direct-Acting Antiviral Agent (DAA) Therapy (ABT-493 and/or ABT-530) in Subjects Who Participated in Phase 2 or 3 Clinic.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000452-24 | A5: Studientyp |
| (29) | 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: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002087-17 | A5: Studientyp |
| (30) | 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: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002272-24 | A2: Intervention |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------|----------------|--|------------------|
| (31) | 2015-002348-14 | A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection (ENDURANCE-2). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002348-14 | A2: Intervention |
| (32) | 2015-002349-80 | A Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 4, 5, or 6 Infection (ENDURANCE-4). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002349-80 | A2: Intervention |
| (33) | 2015-002350-13 | A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Co-Administration of ABT-493 and ABT-530 (or ABT-493/ABT-530) With and Without Ribavirin in Adu.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002350-13 | A5: Studientyp |
| (34) | 2015-002353-35 | A Single-Arm, Open-Label, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Renally-Impaired Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 – 6 Infection (EXPEDITION-4). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002353-35 | A5: Studientyp |
| (35) | 2015-003797-32 | A Single Arm, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 2, 4, 5 or 6 Infection and Compensated Cirrhosis (EXPEDITI.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003797-32 | A5: Studientyp |
| (36) | 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: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005577-20 | A5: Studientyp |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------------------|------------------------|---|------------------|
| (37) | 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: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005616-14 | A5: Studientyp |
| (38) | 2016-002491-26 | An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Combination with Sofosbuvir and Ribavirin in Chronic Hepatitis C (HCV) Infected Subjects Who Have Experien.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002491-26 | A2: Intervention |
| (39) | 2016-004182-60 | A Multicenter, Open-Label, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Renally-Impaired Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 – 6 Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004182-60 | A5: Studientyp |
| WHO ICTRP | | | |
| (40) | EUCTR2015-002087-17-HU | A Randomized, Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infection (Endurance-1). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002087-17-HU | A5: Studientyp |
| (41) | 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. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002272-24-DE | A2: Intervention |
| (42) | EUCTR2015-002348-14-BE | A study to evaluate the safety and effect of the 2 experimental drugs ABT-493/ABT-530 in people with HCV. „Experimental“ means that they have not been approved by any regulatory agency for sale to the public. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002348-14-BE | A2: Intervention |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------|------------------------|---|------------------|
| (43) | EUCTR2015-002349-80-PT | A Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 4, 5, or 6 Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002349-80-PT | A2: Intervention |
| (44) | EUCTR2015-002353-35-GB | A Study to evaluate the Effect and Safety of experimental drugs ABT-493/ABT-530 in adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1-6 Infection and Renal Impairment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002353-35-GB | A5: Studientyp |
| (45) | EUCTR2015-003797-32-DE | A Single Arm, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 2, 4, 5 or 6 Infection and Compensated Cirrhosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003797-32-DE | A5: Studientyp |
| (46) | EUCTR2015-005616-14-GB | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Post-liver or Post-kidney transplant with Chronic Hepatitis C Virus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005616-14-GB | A5: Studientyp |
| (47) | EUCTR2016-002491-26-GB | Open-Label, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Combination with Sofosbuvir and Ribavirin in Chronic Hepatitis C (HCV) Infected Subjects Who Have Experienced Virologic Failure in AbbVie HCV Clinical Studies. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002491-26-GB | A2: Intervention |
| (48) | JPRN-UMIN000022567 | To calculate the efficacy and safety of ABT-493/ABT-530 for HCV in Japan, Randomised non-blinded multicenter trial. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022567 | Duplikat |
| (49) | JPRN-UMIN000022569 | To calculate the efficacy and safety of ABT-493/ABT-530 for HCV genotype 2 in Japan, Randomised non-blinded multicenter trial. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022569 | A5: Studientyp |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------|---------------|--|------------------|
| (50) | 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: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01995071 | A2: Intervention |
| (51) | 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: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02068222 | A2: Intervention |
| (52) | NCT02243280 | A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Co-administration of ABT-493 and ABT-530 With and Without Ribavirin in Subjects With HCV Genotype 1, 4, 5, and 6 Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02243280 | A5: Studientyp |
| (53) | NCT02243293 | A 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 Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 2, 3, 4, 5 or 6 Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02243293 | A5: Studientyp |
| (54) | NCT02441283 | A Study to Assess Resistance and Durability of Response to ABT-493 and/or ABT-530. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02441283 | A5: Studientyp |
| (55) | NCT02446717 | A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of ABT-493 and ABT-530 With and Without Ribavirin in Adults With HCV Who Failed a Prior DAA Containing Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02446717 | A5: Studientyp |
| (56) | NCT02634008 | Treatment of Recently Acquired Hepatitis C With the 3D Regimen or G/P. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02634008 | A5: Studientyp |
| (57) | 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. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02723084 | A5: Studientyp |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------|---------------|---|-------------------------|
| (58) | NCT02738138 | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Experimental Drugs ABT- 493/ABT-530 in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1-6 Infection and Human Immunodeficiency Virus -1 Coinfection (EXPEDITION-2). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02738138 | A5: Studientyp |
| (59) | NCT02966795 | A Study of of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 5 or 6 Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02966795 | A5: Studientyp |
| (60) | NCT03067129 | A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Pediatric Subjects With Genotypes 1-6 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03067129 | A1: Patientenpopulation |
| (61) | NCT03069365 | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 - 6 Infection and Renal Impairment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03069365 | A6: Publikationstyp |
| (62) | NCT03089944 | A Study of Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) in Treatment-Naïve Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1, 2, 4, 5 or 6 Infection and Compensated Cirrhosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03089944 | A5: Studientyp |
| (63) | NCT03092375 | Multi-Center, Randomized, Open-Label Study of G/P +/- RBV for NS5A + SOF Previously Treated GT1 HCV Subjects. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03092375 | A5: Studientyp |
| (64) | NCT03117569 | Trial of Simplified Treatment Monitoring for 8 Weeks Glecaprevir/Pibrentasvir in Chronic Hepatitis C Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03117569 | A2: Intervention |
| (65) | NCT03123965 | Expanded Access to Glecaprevir/ Pibrentasvir. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03123965 | A5: Studientyp |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|----------------------|----------------|---|------------------|
| PharmNet.Bund | | | |
| (66) | 2015-000452-24 | A Follow-up Study to Assess Resistance and Durability of Response to AbbVie Direct-ActingAntiviral Agent (DAA) Therapy (ABT-493 and/or ABT-530) 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: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A5: Studientyp |
| (67) | 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). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A5: Studientyp |
| (68) | 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: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A2: Intervention |
| (69) | 2015-003797-32 | A Single Arm, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 2, 4, 5 or 6 Infection and Compensated Cirrhosis (EXPEDITION-1). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A5: Studientyp |
| (70) | 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. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A5: Studientyp |
| (71) | 2016-002491-26 | An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Combination with Sofosbuvir and Ribavirin in Chronic Hepatitis C (HCV) Infected Subjects Who Have Experienced Virologic Failure in AbbVie HCV Clinical Studies (MAGELLAN-3). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A2: Intervention |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------|----------------|--|-----------------|
| (72) | 2016-004182-60 | A Multicenter, Open-Label, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Renally-Impaired Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 - 6 Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A5: Studientyp |

Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zVT für indirekte Vergleiche

zVT LDV/SOF

| Register | Trefferzahl Anhang 4-B2 | Ausgeschlossene Registerinträge Anhang 4-D2 | Eingeschlossene Registerinträge Tabelle 4-50 |
|----------------|----------------------------|--|---|
| ClinicalTrials | 108 | 108 (Position 1-108) | 0 |
| EU-CTR | 28 | 28 (Position 109-136) | 0 |
| WHO ICTRP | 106 | 106 (Position 137-242) | 0 |
| PharmNet.Bund | 11 | 11 (Position 243-253) | 0 |
| Summe | $\Sigma=253$ | $\Sigma=253$ | $\Sigma=0$ |

Abkürzungen: EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal; WHO: World Health Organization

Tabelle 4-489 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche (RCT für indirekte Vergleiche – zweckmäßige Vergleichstherapie LDV/SOF)

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-----------------------|---------------|--|-------------------------|
| ClinicalTrials | | | |
| (1) | NCT01193478 | A Multiple Ascending Dose Study of GS 5885 in Previously Untreated Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193478 | A2: Intervention |
| (2) | NCT01260350 | Open-Labeled Study of PSI-7977 and RBV With and Without PEG-IFN in Treatment-Naïve Patients With HCV GT2 or GT3. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01260350 | A1: Patientenpopulation |
| (3) | NCT01353248 | GS 5885 Administered Concomitantly With GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) in Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01353248 | A2: Intervention |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------|---------------|---|------------------|
| (4) | NCT01356160 | GS-5885 Alone or in Combination With GS-9451 With Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treatment Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01356160 | A2: Intervention |
| (5) | NCT01371578 | Oral Antivirals (GS-5885, Tegobuvir, and/or GS-9451) With Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treatment Experienced Subjects With Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01371578 | A2: Intervention |
| (6) | NCT01384383 | GS-5885, GS-9451 With Peginterferon Alfa 2a (PEG) and Ribavirin in Treatment-Naïve Subjects With Chronic Genotype 1 Hep C Virus Infection and IL28B CC Genotype. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01384383 | A2: Intervention |
| (7) | NCT01434498 | GS-5885, GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) in Interferon Ineligible or Intolerant Subjects With Chronic Genotype 1a or 1b Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01434498 | A2: Intervention |
| (8) | NCT01435226 | GS-5885, GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin in Treatment-Experienced Subjects With Chronic Genotype 1a Or 1b Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01435226 | A2: Intervention |
| (9) | NCT01457755 | Gilead Sustained Virologic Response (SVR) Registry. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457755 | A5: Studientyp |
| (10) | NCT01457768 | A Gilead Sequence Registry of Subjects Who Did Not Achieve Sustained Virologic Response. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01457768 | A5: Studientyp |
| (11) | NCT01701401 | Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination (FDC) With and Without Ribavirin for the Treatment of HCV. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701401 | A2: Intervention |
| (12) | NCT01726517 | Safety and Efficacy of LDV/SOF Fixed-Dose Combination (FDC) ± Ribavirin in HCV Genotype 1 Subjects. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01726517 | A2: Intervention |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------|---------------|--|-------------------------|
| (13) | NCT01768286 | Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Treatment-Experienced Subjects With Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01768286 | A2: Intervention |
| (14) | NCT01805882 | Combination Therapy for Chronic Hepatitis C Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805882 | A2: Intervention |
| (15) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01826981 | A2: Intervention |
| (16) | NCT01851330 | Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for the Treatment of HCV (ION-3). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01851330 | A2: Intervention |
| (17) | NCT01878799 | Study of A Combination Pill With GS-7977 and GS-5885 for Hepatitis C in People With HIV. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01878799 | A2: Intervention |
| (18) | NCT01924949 | Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Adults With Nosocomial Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01924949 | A5: Studientyp |
| (19) | NCT01938430 | Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination + Ribavirin in Subjects With Chronic HCV With Advanced Liver Disease or Post-Liver Transplant. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01938430 | A2: Intervention |
| (20) | NCT01958281 | Sofosbuvir Plus Ribavirin, or Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults With HCV Infection and Renal Insufficiency. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01958281 | A5: Studientyp |
| (21) | NCT01965535 | Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Cirrhotic Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01965535 | A1: Patientenpopulation |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------|---------------|---|-------------------------|
| (22) | NCT01975675 | Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir ± Ribavirin in Japanese Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01975675 | A2: Intervention |
| (23) | NCT01984294 | Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination With Ribavirin or GS-9669 in Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984294 | A2: Intervention |
| (24) | NCT01987453 | Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Participants With Chronic Genotype 1 HCV Who Participated in a Prior Gilead-Sponsored HCV Treatment Study. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01987453 | A2: Intervention |
| (25) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02010255 | A2: Intervention |
| (26) | NCT02021656 | Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02021656 | A5: Studientyp |
| (27) | NCT02057003 | Real-life Security and Efficacy of DAA-based Therapy in HCV/HIV-Coinfected Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057003 | A5: Studientyp |
| (28) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073656 | A5: Studientyp |
| (29) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02081079 | A1: Patientenpopulation |
| (30) | 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. 2016 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02120300 | A2: Intervention |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------|---------------|--|------------------|
| (31) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125500 | A5: Studientyp |
| (32) | NCT02128217 | Sofosbuvir-Containing Regimens Without Interferon For Treatment of Acute Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02128217 | A5: Studientyp |
| (33) | NCT02202980 | Efficacy and Safety of Oral Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02202980 | A2: Intervention |
| (34) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219685 | A2: Intervention |
| (35) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02226549 | A2: Intervention |
| (36) | NCT02249182 | Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination +/-Ribavirin in Adolescents and Children With Chronic HCV-Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02249182 | A2: Intervention |
| (37) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02251717 | A2: Intervention |
| (38) | 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. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02301936 | A2: Intervention |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------|---------------|--|-------------------------|
| (39) | NCT02309918 | HepNet Acute HCV IV - LDV/SOF FDC in Acute Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02309918 | A5: Studientyp |
| (40) | NCT02333292 | Efficacy and Safety of Therapy Against HCV Based on Direct-acting Antivirals in Real-life Conditions. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02333292 | A2: Intervention |
| (41) | NCT02339038 | Study to Assess Community-based Treatment of Chronic Hepatitis C Mono-infection and Coinfection With HIV in the District of Columbia. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339038 | A5: Studientyp |
| (42) | NCT02347345 | Immunologic Effects of HCV Therapy With HARVONI in HCV Genotype 1 Chronically Mono-infected Active and Former IDUs. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347345 | A2: Intervention |
| (43) | 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. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02350569 | A5: Studientyp |
| (44) | NCT02363517 | The TAP Study: Treating People Who Inject Drugs in Community-Based Settings Using a Social Network Approach. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02363517 | A2: Intervention |
| (45) | 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. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02405013 | A2: Intervention |
| (46) | NCT02413593 | Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed Dose Combination Tablet With Ribavirin for 12 Weeks in Treatment-naive Adults With Chronic HCV Genotype 3 Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02413593 | A1: Patientenpopulation |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------|---------------|---|-------------------------|
| (47) | 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. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02421211 | A2: Intervention |
| (48) | 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. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02457611 | A5: Studientyp |
| (49) | NCT02469012 | Neurocognitive Performance and Emotional State in HCV Patients With IFN-free Antiviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469012 | A2: Intervention |
| (50) | NCT02470858 | Triple DAAs Regimen in Treating Non-cirrhotic HCV GT1b Subjects. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02470858 | A2: Intervention |
| (51) | NCT02472886 | Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults With Chronic HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02472886 | A2: Intervention |
| (52) | NCT02478229 | Early Treatment With Sofosbuvir (SOF) and Ledipasvir (LDV) to Prevent HCV Recurrence After Liver Transplantation (OLT). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02478229 | A5: Studientyp |
| (53) | NCT02480166 | Comparative Efficacy of Fixed-dose Combination Sofosbuvir + Ledipasvir, 8 vs. 12 Weeks in Chronic Hepatitis C Genotype 6. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02480166 | A1: Patientenpopulation |
| (54) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02480387 | A2: Intervention |
| (55) | NCT02482077 | Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV GT2 Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02482077 | A1: Patientenpopulation |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------|---------------|---|-------------------------|
| (56) | 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. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487030 | A1: Patientenpopulation |
| (57) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02503735 | A5: Studientyp |
| (58) | 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. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02510300 | A5: Studientyp |
| (59) | NCT02533934 | Sofosbuvir and Ledipasvir in HIV/HCV Coinfected Pre or Post Liver Transplant. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02533934 | A5: Studientyp |
| (60) | NCT02555943 | DAAs Treatment for Chronic HCV/HBV Co-infection Patients(DASCO). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02555943 | A6: Publikationstyp |
| (61) | NCT02573376 | Antiviral Pharmacology and Adherence in Drug Users. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02573376 | A2: Intervention |
| (62) | NCT02576314 | Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV GT3 Infected Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576314 | A1: Patientenpopulation |
| (63) | NCT02583685 | Switching Regimen in Treating Cirrhotic HCV GT1b Subjects. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583685 | A2: Intervention |
| (64) | NCT02588287 | Effects of Sofosbuvir/Ledipasvir Treatment on the Pharmacokinetics and Renal Safety of Tenofovir. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588287 | A5: Studientyp |
| (65) | NCT02591277 | Use-Results Surveillance Study of Harvoni® in Japanese Patients With Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02591277 | A5: Studientyp |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------|---------------|---|-------------------------|
| (66) | NCT02597166 | Effects of Harvoni in Patients With Decompensated Cirrhosis Due to Hepatitis C Genotype 1 Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597166 | A1: Patientenpopulation |
| (67) | 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. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600351 | A2: Intervention |
| (68) | NCT02605304 | 12 Weeks of Ledipasvir (LDV)/Sofosbuvir (SOF) With Weight-based Ribavirin vs. 24 Weeks of LDV/SOF. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605304 | A2: Intervention |
| (69) | NCT02609893 | Pilot Treatment as Prevention for HCV Among Persons Who Actively Inject Drugs. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02609893 | A2: Intervention |
| (70) | 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. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02613403 | A2: Intervention |
| (71) | NCT02613871 | Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Adults With Chronic HCV and HBV Coinfection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02613871 | A5: Studientyp |
| (72) | NCT02628717 | Interferon/Ribavirin-Free Sofosbuvir Based Treatment (AURIC). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628717 | A5: Studientyp |
| (73) | NCT02631772 | LIVE-C-Free: Early and Late Treatment of Hepatitis C With Sofosbuvir/Ledipasvir in Liver Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631772 | A2: Intervention |
| (74) | NCT02638233 | Therapy With Ledipasvir/Sofosbuvir in Patients With Genotype 1 HCV Infection Receiving Opiate Substitution Therapy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638233 | A5: Studientyp |
| (75) | NCT02650024 | Impact of Hepatitis C Virus Therapy on Central Nervous System Outcomes. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650024 | A2: Intervention |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------|---------------|--|-------------------------|
| (76) | NCT02657694 | Reviewing DAA Efficacy Managing Patient Treatment In Online Neighbourhoods. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02657694 | A5: Studientyp |
| (77) | NCT02660905 | HIV Drug Switch Followed by HCV Therapy in HIV-HCV Co-Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02660905 | A5: Studientyp |
| (78) | NCT02683005 | Study of Hepatitis C Treatment During Pregnancy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02683005 | A5: Studientyp |
| (79) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02691728 | A5: Studientyp |
| (80) | NCT02705534 | Sofosbuvir, Ledipasvir, Ribavirin for Hepatitis C Cirrhotics, Genotype 1. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02705534 | A1: Patientenpopulation |
| (81) | 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. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02707601 | A2: Intervention |
| (82) | NCT02717949 | Oral Hepatitis C Treatment for Indolent Lymphoma (OPTImaL) Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02717949 | A2: Intervention |
| (83) | NCT02738333 | Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Participants With Chronic Genotype 2 HCV Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738333 | A1: Patientenpopulation |
| (84) | NCT02740556 | Evaluation of HepCure Toolkit to Improve Harvoni Adherence. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740556 | A2: Intervention |
| (85) | NCT02758509 | Impact of Antiviral Therapy on Gastroesophageal Varices.. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758509 | A1: Patientenpopulation |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------|---------------|--|---------------------|
| (86) | NCT02759861 | Determine the Efficacy and Safety of Harvoni in Genotype 1 Chronic Hepatitis c Infected People Who Are Alcoholics. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02759861 | A5: Studientyp |
| (87) | NCT02760355 | Extrahepatic Insulin Resistance in Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02760355 | A5: Studientyp |
| (88) | NCT02768961 | Program of Screening, Prevention and Elimination of Hepatitis C in Penitentiary Institutions in Cantabria (JAILFREE-C). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02768961 | A2: Intervention |
| (89) | NCT02771405 | Impact of Interferon Free Regimens in Patients With Chronic HCV and Successfully Treated HCC. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771405 | A2: Intervention |
| (90) | NCT02786537 | Study of Oral Treatments for Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02786537 | A6: Publikationstyp |
| (91) | NCT02825212 | Efficacy of All-Oral Anti-Viral Therapy for Symptomatic Hepatitis C Virus Infection-Related Cryoglobulinemia. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02825212 | A5: Studientyp |
| (92) | 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. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02836925 | A5: Studientyp |
| (93) | NCT02858180 | Hepatitis C Virus(HCV) Heart and Lung Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858180 | A5: Studientyp |
| (94) | 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. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02868242 | A5: Studientyp |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-------|---------------|--|-------------------------|
| (95) | NCT02951364 | Harvoni in Patients With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Korea. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951364 | A5: Studientyp |
| (96) | NCT02959359 | DAA in the Risk of Recurrence After Curative Treatment of HCC. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959359 | A1: Patientenpopulation |
| (97) | NCT02964091 | Simplifying Hepatitis C Antiviral Therapy in Rwanda for Elsewhere in the Developing World. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02964091 | A5: Studientyp |
| (98) | NCT03032666 | Sofosbuvir/Ledipasvir for Hepatitis C Genotype 1-6 in Patients With Transfusion-Dependent Thalassemia: An Open Label Trial. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03032666 | A5: Studientyp |
| (99) | NCT03036839 | Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults With Chronic HCV Infection Who Are on Dialysis for End Stage Renal Disease. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03036839 | A2: Intervention |
| (100) | NCT03061032 | Treatment of Hepatitis C Virus Infection With Generic Sofosbuvir/Ledipasvir in Iranian Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061032 | A2: Intervention |
| (101) | NCT03063723 | Dynamic Changes of Monocytes and NK Cells of CHC Patient Treated by DAAs. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03063723 | A5: Studientyp |
| (102) | NCT03118674 | Harvoni Treatment Porphyria Cutanea Tarda. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03118674 | A5: Studientyp |
| (103) | NCT03126370 | Effects of Ledipasvir/Sofosbuvir on the Pharmacokinetics and Renal Safety of Tenofovir Alafenamide (TAF). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126370 | A5: Studientyp |
| (104) | NCT03133065 | Early Treatment of Recurrent HCV- Infection Post Liver Transplantation in the Era of DAAs. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03133065 | A1: Patientenpopulation |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|---------------|----------------|---|------------------|
| (105) | NCT03149289 | Hepatitis C Virus Infection in Patients With Hemoglobinopathies. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03149289 | A5: Studientyp |
| (106) | NCT03164902 | Digimeds to Optimize Adherence in Patients With Hepatitis C and Increased Risk for Nonadherence. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03164902 | A5: Studientyp |
| (107) | NCT03169348 | The Effect of Direct Antiviral Therapy on Hepatitis c Virus-related Thrombocytopenia. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169348 | A5: Studientyp |
| (108) | NCT03188276 | The Relationship Between MDSCs and NK Cells Activity of CHC Patient Treated by DAAs. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03188276 | A5: Studientyp |
| EU-CTR | | | |
| (109) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000456-42 | A2: Intervention |
| (110) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000944-43 | A2: Intervention |
| (111) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000945-19 | A5: Studientyp |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-------|----------------|--|------------------|
| (112) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000946-39 | A5: Studientyp |
| (113) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002748-28 | A2: Intervention |
| (114) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003387-43 | A2: Intervention |
| (115) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001081-42 | A5: Studientyp |
| (116) | 2013-002607-33 | Pilot study to assess efficacy and safety of Sofosbuvir/Ledipasvir (GS-5885) fixed-dose combination with Ribavirin in NS3/4A protease inhibitor-experienced subjects with HCV genotype 1 infection an.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002607-33 | A2: Intervention |
| (117) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002802-30 | A2: Intervention |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-------|----------------|--|-------------------------|
| (118) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001245-24 | A5: Studientyp |
| (119) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001249-26 | A1: Patientenpopulation |
| (120) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002121-35 | A2: Intervention |
| (121) | 2014-003578-17 | A Phase 2, Open-Label, Multicenter, Multi-cohort Study to Investigate the Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination in Adolescents and Children with Chronic HCV-Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003578-17 | A5: Studientyp |
| (122) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004674-42 | A5: Studientyp |
| (123) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004812-12 | A2: Intervention |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-------|----------------|--|-------------------------|
| (124) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005589-31 | A2: Intervention |
| (125) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000459-25 | A2: Intervention |
| (126) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000690-13 | A2: Intervention |
| (127) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001483-19 | A2: Intervention |
| (128) | 2015-001956-31 | Direct acting antiviral therapy of hepatitis C in Denmark: treatment response, adverse events and resistance associated variants. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001956-31 | A1: Patientenpopulation |
| (129) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002087-17 | A2: Intervention |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-------|----------------|--|-------------------------|
| (130) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003570-32 | A1: Patientenpopulation |
| (131) | 2015-005004-28 | Stratified Treatment OPTimisation for HCV-1 (STOPHCV-1). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005004-28 | A2: Intervention |
| (132) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005577-20 | A5: Studientyp |
| (133) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005616-14 | A2: Intervention |
| (134) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000318-31 | A1: Patientenpopulation |
| (135) | 2016-003489-25 | A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir in Subjects with Genotype 1, 4, 5 and 6 Chronic HCV Infection Who are on Dialysis for End Stage.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003489-25 | A5: Studientyp |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------------------|------------------------|---|------------------|
| (136) | 2016-005081-60 | MULTICENTER CLINICAL TRIAL TO DETERMINE THE INFLUENCE OF TREATMENT WITH DIRECT ANTIVIRAL AGENTS IN THE GLOMERULAR AND TUBULAR FUNCTION OF PATIENTS WITH CHRONIC HCV HEPATITIS. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005081-60 | A5: Studientyp |
| WHO ICTRP | | | |
| (137) | ChiCTR-OPC-16008158 | Safety and efficacy of sofosbuvir plus ledipasvir for Chinese hepatitis C patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPC-16008158 | A5: Studientyp |
| (138) | EUCTR2011-000456-42-GB | A study to evaluate how different combinations of antiviral agents, when given with standard medicines, affect the treatment outcome of patients infected with the Hepatitis C Virus (HCV). ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000456-42-GB | A2: Intervention |
| (139) | EUCTR2011-000944-43-DE | A study to evaluate the effects of the combination of 4 oral antiviral agents for the treatment of patients infected with the Hepatitis C Virus (HCV). ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000944-43-DE | A2: Intervention |
| (140) | 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. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000945-19-DE | A5: Studientyp |
| (141) | 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. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000946-39-DE | A5: Studientyp |
| (142) | EUCTR2011-002748-28-DE | A study with four oral anti-Hepatitis drugs in patients with Hepatitis C who have already had at least one round of treatment. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002748-28-DE | A2: Intervention |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-------|------------------------------------|---|------------------|
| (143) | EUCTR2013-001081-42-DE | Interferon-free Treatment of Acute Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection with Ledipasvir/Sofosbuvir. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001081-42-DE | A2: Intervention |
| (144) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002607-33-FR | A2: Intervention |
| (145) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002802-30-BE | A2: Intervention |
| (146) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002121-35-DE | A2: Intervention |
| (147) | EUCTR2014-003578-17-Outside-EU/EEA | A study with Ledipasvir/Sofosbuvir for adolescents and children with chronic Hepatitis C infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003578-17-Outside-EU/EEA | A2: Intervention |
| (148) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004812-12-DE | A2: Intervention |
| (149) | EUCTR2014-005589-31-DK | 4 Week treatment for Injecting Drug Users with chronic hepatitis C. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005589-31-DK | A2: Intervention |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-------|------------------------------------|---|-------------------------|
| (150) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000459-25-BE | A2: Intervention |
| (151) | EUCTR2015-000690-13-EE | A study to assess the safety and efficacy of ledipasvir/sofosbuvir in adults with chronic HCV infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000690-13-EE | A2: Intervention |
| (152) | EUCTR2015-001956-31-DK | Direct acting antiviral therapy of hepatitis C in Denmark: treatment response, adverse events and resistance associated variants. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001956-31-DK | A2: Intervention |
| (153) | EUCTR2015-003570-32-Outside-EU/EEA | Bioavailability and food effects of the paediatric formulation of LDV/SOF in adult subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003570-32-Outside-EU/EEA | A2: Intervention |
| (154) | EUCTR2015-005004-28-GB | Stratified Treatment OPTimisation for HCV-1 (STOPHCV-1). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005004-28-GB | A2: Intervention |
| (155) | 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. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000318-31-NL | A1: Patientenpopulation |
| (156) | EUCTR2016-003489-25-BE | A trial investigating the safety and efficacy of a drug combination Ledipasvir/Sofosbuvir for Subjects with hepatitis C who are on dialysis for kidney disease. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003489-25-BE | A1: Patientenpopulation |
| (157) | EUCTR2016-005081-60-ES | NFLUENCE OF TREATMENT WITH DIRECT ANTIVIRAL AGENTS IN THE GLOMERULAR AND TUBULAR FUNCTION OF PATIENTS WITH CHRONIC HCV HEPATITIS. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005081-60-ES | A5: Studientyp |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-------|----------------------|---|-------------------------|
| (158) | IRCT2016050717413N15 | Effect of Combination Therapy with Ledipasvir and Sofosbuvir (Hepasbuvir Plus) for Treatment of Patients with Hepatitis C Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016050717413N15 | A2: Intervention |
| (159) | IRCT2017020210417N6 | The effect of generic drugs in treatment of chronic hepatitis C patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2017020210417N6 | A5: Studientyp |
| (160) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019468 | A5: Studientyp |
| (161) | JPRN-UMIN000021011 | Analysis of iron metabolism during Ledipasvir/Sofosbuvir treatment in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021011 | A5: Studientyp |
| (162) | JPRN-UMIN000021790 | Efficacy and safety on effects of ribavirin with sofosbuvir and ledipasvir combination therapy for patients who failed to daclatasvir and asunaprevir combination therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021790 | A5: Studientyp |
| (163) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021969 | A1: Patientenpopulation |
| (164) | JPRN-UMIN000022418 | Efficacy and safety of ledipasvir/sofosbuvir/ribavirin combination therapy for failures to daclatasvir/asunaprevir combination therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022418 | A5: Studientyp |
| (165) | JPRN-UMIN000022566 | To calculate efficacy and safety of LDV/SOF to HCV genotype 2, Phase 3b randomised non-blinded multiceter trial. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022566 | A1: Patientenpopulation |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-------|--------------------|--|-------------------------|
| (166) | JPRN-UMIN000022567 | To calculate the efficacy and safety of ABT-493/ABT-530 for HCV in Japan, Randomised non-blinded multicenter trial. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022567 | A6: Publikationstyp |
| (167) | NCT01193478 | A Multiple Ascending Dose Study of GS 5885 in Previously Untreated Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01193478 | A2: Intervention |
| (168) | NCT01260350 | Open-Labeled Study of PSI-7977 and RBV With and Without PEG-IFN in Treatment-Naïve Patients With HCV GT2 or GT3. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01260350 | A1: Patientenpopulation |
| (169) | NCT01353248 | GS 5885 Administered Concomitantly With GS-9451, Teguobuvir and Ribavirin (RBV) in Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01353248 | A2: Intervention |
| (170) | NCT01356160 | GS-5885 Alone or in Combination With GS-9451 With Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treatment Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01356160 | A2: Intervention |
| (171) | NCT01371578 | Oral Antivirals (GS-5885, Teguobuvir, and/or GS-9451) With Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treatment Experienced Subjects With Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01371578 | A2: Intervention |
| (172) | NCT01384383 | GS-5885, GS-9451 With Peginterferon Alfa 2a (PEG) and Ribavirin in Treatment-Naïve Subjects With Chronic Genotype 1 Hep C Virus Infection and IL28B CC Genotype. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01384383 | A2: Intervention |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-------|---------------|--|------------------|
| (173) | NCT01434498 | GS-5885, GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) in Interferon Ineligible or Intolerant Subjects With Chronic Genotype 1a or 1b Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01434498 | A2: Intervention |
| (174) | NCT01435226 | GS-5885, GS-9451, Tegobuvir and Ribovirin in Treatment-Experienced Subjects With Chronic Genotype 1a Or 1b Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01435226 | A2: Intervention |
| (175) | NCT01701401 | Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination (FDC) With and Without Ribavirin for the Treatment of HCV. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01701401 | A2: Intervention |
| (176) | NCT01726517 | Safety and Efficacy of LDV/SOF Fixed-Dose Combination (FDC) ± Ribavirin in HCV Genotype 1 Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01726517 | A2: Intervention |
| (177) | NCT01768286 | Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Treatment-Experienced Subjects With Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01768286 | A2: Intervention |
| (178) | NCT01805882 | Combination Therapy for Chronic Hepatitis C Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01805882 | A2: Intervention |
| (179) | NCT01826981 | Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection in Subjects With Chronic Genotype 1, 2, 3, or 6 HCV Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01826981 | A2: Intervention |
| (180) | NCT01851330 | Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for the Treatment of HCV (ION-3). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01851330 | A2: Intervention |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-------|---------------|--|-------------------------|
| (181) | NCT01924949 | An Open-Label Study of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Subjects With Nosocomial Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01924949 | A5: Studientyp |
| (182) | NCT01938430 | Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination + Ribavirin in Subjects With Chronic HCV With Advanced Liver Disease or Post-Liver Transplant. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01938430 | A2: Intervention |
| (183) | NCT01958281 | Sofosbuvir Plus Ribavirin, or Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults With HCV Infection and Renal Insufficiency. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01958281 | A5: Studientyp |
| (184) | NCT01965535 | Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir Fixed-Dose Combination ± Ribavirin in Cirrhotic Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01965535 | A1: Patientenpopulation |
| (185) | NCT01975675 | Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Ledipasvir ± Ribavirin in Japanese Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01975675 | A2: Intervention |
| (186) | NCT01984294 | Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination With Ribavirin or GS-9669 in Subjects With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01984294 | A2: Intervention |
| (187) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01987453 | A2: Intervention |
| (188) | NCT02021656 | Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02021656 | A5: Studientyp |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-------|---------------|--|-------------------------|
| (189) | 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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02073656 | A5: Studientyp |
| (190) | NCT02081079 | Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Subjects With Chronic Genotype 4 or 5 HCV Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02081079 | A1: Patientenpopulation |
| (191) | 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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02120300 | A2: Intervention |
| (192) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02125500 | A5: Studientyp |
| (193) | NCT02202980 | Efficacy and Safety of Oral Regimens for the Treatment of Chronic HCV Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02202980 | A2: Intervention |
| (194) | NCT02219685 | Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination on Cerebral Metabolism and Neurocognition in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02219685 | A2: Intervention |
| (195) | NCT02226549 | Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination and Vedoprevir With or Without Ribavirin in Treatment-Experienced Participants With Chronic Genotype 1 HCV Infection and Cirrhosis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02226549 | A2: Intervention |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-------|---------------|---|-------------------------|
| (196) | NCT02249182 | Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination +/-Ribavirin in Adolescents and Children With Chronic HCV-Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02249182 | A2: Intervention |
| (197) | 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. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02292706 | A1: Patientenpopulation |
| (198) | NCT02301936 | Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 or 24 Weeks in Genotype 1 or 4 HCV Infected Adults With Sickle Cell Disease. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02301936 | A2: Intervention |
| (199) | NCT02333292 | Efficacy and Safety of Therapy Against HCV Based on Direct-acting Antivirals in Real-life Conditions. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02333292 | A2: Intervention |
| (200) | NCT02339038 | Study to Assess Community-based Treatment of Chronic Hepatitis C Mono-infection and Coinfection With HIV in the District of Columbia. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02339038 | A5: Studientyp |
| (201) | NCT02345252 | Switch Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide (FTC/RPV/TAF) Fixed Dose Combination (FDC) in HIV-1 Positive Adults Who Are Virologically Suppressed on Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02345252 | A1: Patientenpopulation |
| (202) | NCT02347345 | Immunologic Effects of HCV Therapy With HARVONI in HCV Genotype 1 Chronically Mono-infected Active and Former IDUs. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02347345 | A2: Intervention |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-------|---------------|--|-------------------------|
| (203) | 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. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02350569 | A5: Studientyp |
| (204) | 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. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02405013 | A2: Intervention |
| (205) | NCT02413593 | Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed Dose Combination Tablet With Ribavirin for 12 Weeks in Treatment-naive Adults With Chronic HCV Genotype 3 Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02413593 | A1: Patientenpopulation |
| (206) | NCT02470858 | Triple DAAs Regimen in Treating Non-cirrhotic HCV GT1b Subjects. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02470858 | A2: Intervention |
| (207) | NCT02478229 | Early Treatment With Sofosbuvir (SOF) and Ledipasvir (LDV) to Prevent HCV Recurrence After Liver Transplantation (OLT). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02478229 | A5: Studientyp |
| (208) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02480387 | A2: Intervention |
| (209) | NCT02482077 | Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV GT2 Infected Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02482077 | A1: Patientenpopulation |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-------|---------------|---|-------------------------|
| (210) | NCT02487030 | Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed Dose Combination, With or Without Ribavirin, in Egyptian Adults With Chronic Genotype 4 HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02487030 | A1: Patientenpopulation |
| (211) | NCT02503735 | Effect of Harvoni on Proteinuria and Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) in Hepatitis C (HCV) Associated Chronic Kidney Disease (CKD). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02503735 | A5: Studientyp |
| (212) | 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. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02510300 | A5: Studientyp |
| (213) | NCT02555943 | DAAs Treatment for Chronic HCV/HBV Co-infection Patients(DASCO). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02555943 | A6: Publikationstyp |
| (214) | NCT02576314 | Sofosbuvir Containing Regimens for the Treatment of Chronic HCV GT3 Infected Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02576314 | A1: Patientenpopulation |
| (215) | NCT02583685 | Switching Regimen in Treating Cirrhotic HCV GT1b Subjects. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02583685 | A2: Intervention |
| (216) | NCT02597166 | Effects of Harvoni in Patients With Decompensated Cirrhosis Due to Hepatitis C Genotype 1 Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02597166 | A1: Patientenpopulation |
| (217) | NCT02600351 | Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, in HCV Infected Participants Who Have Failed Prior Treatment With Sofosbuvir-based Therapies. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02600351 | A2: Intervention |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-------|---------------|---|------------------|
| (218) | NCT02605304 | 12 Weeks of Ledipasvir (LDV)/Sofosbuvir (SOF) With Weight-based Ribavirin vs. 24 Weeks of LDV/SOF. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02605304 | A2: Intervention |
| (219) | NCT02613871 | Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination in Adults With Chronic HCV and HBV Coinfection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02613871 | A5: Studientyp |
| (220) | NCT02631772 | LIVE-C-Free: Early and Late Treatment of Hepatitis C With Sofosbuvir/Ledipasvir in Liver Transplant Recipients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02631772 | A2: Intervention |
| (221) | NCT02638233 | Therapy With Ledipasvir/Sofosbuvir in Patients With Genotype 1 HCV Infection Receiving Opiate Substitution Therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02638233 | A5: Studientyp |
| (222) | NCT02650024 | Impact of Hepatitis C Virus Therapy on Central Nervous System Outcomes. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02650024 | A2: Intervention |
| (223) | NCT02657694 | Reviewing DAA Efficacy Managing Patient Treatment In Online Neighbourhoods. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02657694 | A5: Studientyp |
| (224) | NCT02660905 | HIV Drug Switch Followed by HCV Therapy in HIV-HCV Co-Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02660905 | A5: Studientyp |
| (225) | NCT02683005 | Study of Hepatitis C Treatment During Pregnancy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02683005 | A5: Studientyp |
| (226) | 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. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02691728 | A5: Studientyp |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-------|---------------|--|-------------------------|
| (227) | NCT02705534 | Sofosbuvir, Ledipasvir, Ribavirin for Hepatitis C Cirrhotics, Genotype 1. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02705534 | A1: Patientenpopulation |
| (228) | NCT02738333 | Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks in Participants With Chronic Genotype 2 HCV Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02738333 | A1: Patientenpopulation |
| (229) | NCT02758509 | Impact of Antiviral Therapy on Gastroesophageal Varices. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758509 | A1: Patientenpopulation |
| (230) | NCT02768961 | Program of Screening, Prevention and Elimination of Hepatitis C in Penitentiary Institutions in Cantabria (JAILFREE-C). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02768961 | A2: Intervention |
| (231) | NCT02771405 | Impact of Interferon Free Regimens in Patients With Chronic HCV and Successfully Treated HCC. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02771405 | A2: Intervention |
| (232) | NCT02786537 | Study of Oral Treatments for Hepatitis C. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02786537 | A6: Publikationstyp |
| (233) | 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. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02836925 | A5: Studientyp |
| (234) | NCT02858180 | Hepatitis C Virus(HCV) Heart and Lung Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02858180 | A5: Studientyp |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-------|---------------|--|-------------------------|
| (235) | 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. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02868242 | A5: Studientyp |
| (236) | NCT02951364 | Harvoni in Patients With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Korea. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02951364 | A5: Studientyp |
| (237) | NCT02964091 | Simplifying Hepatitis C Antiviral Therapy in Rwanda for Elsewhere in the Developing World. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02964091 | A5: Studientyp |
| (238) | NCT03061032 | Treatment of Hepatitis C Virus Infection With Generic Sofosbuvir/Ledipasvir in Iranian Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03061032 | A2: Intervention |
| (239) | NCT03063723 | Dynamic Changes of Monocytes and NK Cells of CHC Patient Treated by DAAs. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03063723 | A5: Studientyp |
| (240) | NCT03126370 | Effects of Ledipasvir/Sofosbuvir on the Pharmacokinetics and Renal Safety of Tenofovir Alafenamide (TAF). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03126370 | A2: Intervention |
| (241) | NCT03169348 | The Effect of Direct Antiviral Therapy on Hepatitis c Virus-related Thrombocytopenia. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03169348 | A2: Intervention |
| (242) | NTR5729 | Ledipasvir and sofosbuvir for 8 weeks for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4 in patients without cirrhosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5729 | A1: Patientenpopulation |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|----------------------|----------------|---|------------------|
| PharmNet.Bund | | | |
| (243) | 2011-000456-42 | A Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating Response Guided Therapy with GS 5885 Alone or in Combination with GS-9451 with Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin in Treatment Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A2: Intervention |
| (244) | 2011-000944-43 | A Phase 2 Randomized, Open-Label Study of GS-5885 Administered Concomitantly with GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) to Treatment-Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 HCV Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A2: Intervention |
| (245) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A5: Studientyp |
| (246) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A5: Studientyp |
| (247) | 2011-002748-28 | A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of GS-5885, GS-9451, Tegobuvir and Ribavirin (RBV) Compared with GS-5885, GS-9451 with Tegobuvir or RBV in Treatment-Experienced Subjects with Chronic Genotype 1a or 1b Hepatitis C Virus (HCV) Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A2: Intervention |
| (248) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A2: Intervention |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-------|----------------|--|-------------------------|
| (249) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A5: Studientyp |
| (250) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A2: Intervention |
| (251) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A1: Patientenpopulation |
| (252) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A2: Intervention |
| (253) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A2: Intervention |

zVT OBV/PTV/r+DSV

| Register | Trefferzahl Anhang 4-B2 | Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D2 | Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-50 |
|--|----------------------------|---|--|
| ClinicalTrials | 104 | 104 (Position 1-104) | 0 |
| EU-CTR | 35 | 35 (Position 105-139) | 0 |
| WHO ICTRP | 84 | 84 (Position 140-223) | 0 |
| PharmNet.Bund | 12 | 12 (Position 224-235) | 0 |
| Summe | $\Sigma=235$ | $\Sigma=235$ | $\Sigma=0$ |
| Abkürzungen: EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal; WHO: World Health Organization | | | |

Tabelle 4-490 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche (RCT für indirekte Vergleiche – zweckmäßige Vergleichstherapie OBV/PTV/r+DSV)

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-----------------------|---------------|---|-------------------------|
| ClinicalTrials | | | |
| (1) | NCT00023218 | Effect of a Change in HIV Therapy on Liver Steatosis, Inflammation, and Fibrosis. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00023218 | A2: Intervention |
| (2) | NCT00234975 | Safety of Lopinavir/Ritonavir (Kaletra) in HIV/HCV Co-infected Subjects vs Baseline Liver Biopsy METAVIR Score. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00234975 | A2: Intervention |
| (3) | NCT00696904 | Study of ABT-333 in Both Healthy Volunteers and Hepatitis C Virus (HCV) + Genotype 1 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00696904 | A2: Intervention |
| (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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00726882 | A5: 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00768690 | A1: Patientenpopulation |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------|---------------|---|----------------------------|
| (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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00850044 | A1: 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851890 | A2: Intervention |
| (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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00890318 | A1: 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00895102 | A1: 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909311 | A1: 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909636 | A1: Patientenpopulation |
| (12) | NCT00919490 | A Study of Single Dose of ABT-333 in Healthy Male Adults. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00919490 | A1: Patientenpopulation |
| (13) | NCT00931281 | Study in Healthy Adults to Evaluate Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ABT-450 With Ritonavir. ClinicalTrials.gov. 2010 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00931281 | A1: 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01074008 | A2: Intervention |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------|---------------|---|------------------|
| (15) | NCT01181427 | Study of ABT-267 in Both Healthy Volunteers and Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01181427 | A2: Intervention |
| (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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01221298 | A5: 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306617 | A5: Studientyp |
| (18) | NCT01314261 | Study of ABT-267 in Treatment Naïve Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01314261 | A2: Intervention |
| (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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458535 | A2: Intervention |
| (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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01464827 | A2: Intervention |
| (21) | NCT01563536 | Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Antiviral Activity of ABT-267 in HCV Infected Subjects. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01563536 | A5: Studientyp |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------|---------------|---|-------------------------|
| (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. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01609933 | A5: Studientyp |
| (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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01672983 | A2: Intervention |
| (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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01674725 | A2: Intervention |
| (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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685203 | A2: Intervention |
| (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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704755 | A1: Patientenpopulation |
| (27) | NCT01715415 | A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Treatment Experienced Adults. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01715415 | A2: Intervention |
| (28) | NCT01716585 | A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01716585 | A2: Intervention |
| (29) | NCT01767116 | A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adults With Genotype 1b Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01767116 | A2: Intervention |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------|---------------|--|------------------|
| (30) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01773070 | A5: Studientyp |
| (31) | NCT01782495 | A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adult Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01782495 | A5: Studientyp |
| (32) | NCT01833533 | A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adults With Genotype 1a Infection. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01833533 | A2: Intervention |
| (33) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854528 | A2: Intervention |
| (34) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01854697 | A2: Intervention |
| (35) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01911845 | A5: Studientyp |
| (36) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939197 | A2: Intervention |
| (37) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01995071 | A2: Intervention |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------|---------------|---|-------------------------|
| (38) | 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. 2016 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023099 | A2: Intervention |
| (39) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023112 | A1: Patientenpopulation |
| (40) | NCT02057003 | Real-life Security and Efficacy of DAA-based Therapy in HCV/HIV-Coinfected Patients. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057003 | A5: Studientyp |
| (41) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02068222 | A1: Patientenpopulation |
| (42) | 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. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02167945 | A5: Studientyp |
| (43) | NCT02194998 | Evaluating the Safety and Effectiveness of Interferon-Free Treatment of Hepatitis C Virus Infection in HIV-Coinfected Adults on Antiretroviral Therapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194998 | A5: Studientyp |
| (44) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207088 | A5: Studientyp |
| (45) | NCT02216422 | A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Cirrhotic Adults With Genotype 1b (GT1b) Infection. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02216422 | A1: Patientenpopulation |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------|---------------|--|----------------------------|
| (46) | 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. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219477 | A1: Patientenpopulation |
| (47) | 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. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219490 | A5: Studientyp |
| (48) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219503 | A5: Studientyp |
| (49) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02247401 | A1: Patientenpopulation |
| (50) | 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. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265237 | A1: Patientenpopulation |
| (51) | 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. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292719 | A1: Patientenpopulation |
| (52) | NCT02333292 | Efficacy and Safety of Therapy Against HCV Based on Direct-acting Antivirals in Real-life Conditions. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02333292 | A5: Studientyp |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------|---------------|---|-------------------------|
| (53) | 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. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02356562 | A5: Studientyp |
| (54) | NCT02399345 | Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir Co-Administered With Sofosbuvir With and Without Ribavirin in Treatment-Naive HCV Genotype 1-Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02399345 | A5: Studientyp |
| (55) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02442271 | A5: Studientyp |
| (56) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02442284 | A5: Studientyp |
| (57) | NCT02460133 | Understanding HCV Reinfection Rates in an Incarcerated Population After Cure With Interferon Free HCV Treatment. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460133 | A5: Studientyp |
| (58) | NCT02461745 | Real World Study: Genotype 1 Chronic HCV Treatment and Evaluation of Real World SVR and PROs. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02461745 | A5: Studientyp |
| (59) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476617 | A5: Studientyp |
| (60) | NCT02486406 | A Study to Evaluate Treatment of Hepatitis C Virus Infection in Pediatric Subjects. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02486406 | A1: Patientenpopulation |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------|---------------|--|------------------|
| (61) | 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. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487199 | A5: Studientyp |
| (62) | NCT02493855 | Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir 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. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02493855 | A2: Intervention |
| (63) | NCT02498015 | A Phase IV Trial of Paritaprevir/Ritonavir, Ombitasvir, Dasabuvir for Chronic Hepatitis C Genotype 1 Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02498015 | A5: Studientyp |
| (64) | 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. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02504099 | A5: Studientyp |
| (65) | 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. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02517515 | A2: Intervention |
| (66) | 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. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02517528 | A5: Studientyp |
| (67) | NCT02555943 | DAAs Treatment for Chronic HCV/HBV Co-infection Patients(DASCO). ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02555943 | A2: Intervention |
| (68) | NCT02581020 | The Durability of Response and Persistence of Resistance to AbbVie's 2 Direct-acting Antiviral Agent (2D) Therapy in Japanese Subjects. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581020 | A5: Studientyp |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------|---------------|---|-----------------|
| (69) | NCT02581163 | Effectiveness of Paritaprevir/Ritonavir - Ombitasvir, +/- Dasabuvir, +/- Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C - An Observational Study in Belgium. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581163 | A5: Studientyp |
| (70) | NCT02581189 | Effectiveness of Paritaprevir/r - Ombitasvir, ± Dasabuvir, ± Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C in Canada. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581189 | A5: Studientyp |
| (71) | NCT02582632 | A Study to Evaluate Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir in Treatment-Naïve Hepatitis C Virus Genotype 1b-Infected Adults. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582632 | A5: Studientyp |
| (72) | NCT02582658 | Paritaprevir/r - Ombitasvir, ± Dasabuvir, ± Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C - An Observational Study in Austria (REAL). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582658 | A5: Studientyp |
| (73) | NCT02582671 | The Effectiveness of ABT-450/r - Ombitasvir, + Dasabuvir, ± Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C -An Observational Study in Ireland. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582671 | A5: Studientyp |
| (74) | NCT02609659 | Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir With Low-Dose Ribavirin QD in Subjects With Genotype 1a Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02609659 | A5: Studientyp |
| (75) | 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. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02615145 | A5: Studientyp |
| (76) | NCT02618928 | The Effectiveness of Paritaprevir/r - Ombitasvir, ± Dasabuvir, ± Ribavirin in France. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02618928 | A5: Studientyp |
| (77) | NCT02629172 | Drug Use-results Survey in Patients Infected With Hepatitis C Virus Genotype 1. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02629172 | A5: Studientyp |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------|---------------|---|------------------|
| (78) | NCT02634008 | Treatment of Recently Acquired Hepatitis C With the 3D Regimen or G/P. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634008 | A5: Studientyp |
| (79) | 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. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02636608 | A5: Studientyp |
| (80) | NCT02640547 | Real World Evidence of the Effectiveness of Paritaprevir/r - Ombitasvir, ± Dasabuvir, ± Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640547 | A5: Studientyp |
| (81) | NCT02646111 | Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir With and Without Ribavirin in Protease-Inhibitors ("PI") Failures. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646111 | A5: Studientyp |
| (82) | 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. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02669940 | A5: Studientyp |
| (83) | 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. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02707952 | A2: Intervention |
| (84) | NCT02725866 | Real World Evidence of the Effectiveness of Paritaprevir/r - Ombitasvir, ± Dasabuvir, ± Ribavirin in Participants With Chronic Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02725866 | A5: Studientyp |
| (85) | NCT02734173 | Pilot HCV DAA and Metabolism. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02734173 | A5: Studientyp |
| (86) | NCT02758509 | Impact of Antiviral Therapy on Gastroesophageal Varices.. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758509 | A5: Studientyp |
| (87) | NCT02786537 | Study of Oral Treatments for Hepatitis C. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02786537 | A2: Intervention |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------|---------------|---|------------------|
| (88) | NCT02798315 | Effectiveness of Paritaprevir/r - Ombitasvir, ± Dasabuvir, ± Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C - An Observational Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02798315 | A5: Studientyp |
| (89) | 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. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02803138 | A5: Studientyp |
| (90) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02806362 | A5: Studientyp |
| (91) | NCT02807402 | Effectiveness of Paritaprevir/r - Ombitasvir, + Dasabuvir, ± Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C in Romania. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807402 | A5: Studientyp |
| (92) | 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. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02817594 | A5: Studientyp |
| (93) | NCT02851069 | Real World Evidence of the Effectiveness of Paritaprevir/r - Ombitasvir, ± Dasabuvir, ± Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C in Colombia. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02851069 | A5: Studientyp |
| (94) | NCT02874066 | PrOD for Non-Cirrhotic Patients With HCV-1b Receiving Hemodialysis. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02874066 | A5: Studientyp |
| (95) | NCT02945228 | Drug Use-Results Survey in Participants Infected With Hepatitis C Virus Genotype 2. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02945228 | A5: Studientyp |
| (96) | NCT02950870 | Efficacy Study to Evaluate the Effect of New Antiviral Drugs on HCV Infection.. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02950870 | A2: Intervention |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|---------------|----------------|---|-------------------------|
| (97) | NCT03002818 | Quality of Life Measurement in Treatment Naïve Patients With HCV Genotype 1 Suffering From Fatigue and Receiving Ombitasvir, Paritaprevir, and Ritonavir and Dasabuvir (Viekirax®/Exviera®). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03002818 | A5: Studientyp |
| (98) | NCT03003338 | MHH-HCV-NPM-Neuropsychiatric Manifestations of HCV-infection During and After Treatment With OBV/PTV/r and DSV. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003338 | A2: Intervention |
| (99) | NCT03050905 | Proof of Concept Study To Evaluate the Efficacy and Justification Of OBV/PTV/r and DSV In Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 2K/1B. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050905 | A5: Studientyp |
| (100) | NCT03053180 | Real World Evidence of the Effectiveness of Paritaprevir/r - Ombitasvir, + Dasabuvir Without Ribavirin in Participants With Chronic Hepatitis C and Compensated Liver Cirrhosis in the Russian Federation. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03053180 | A5: Studientyp |
| (101) | NCT03067883 | Efficacy and Safety of Qurevo Plus Ribavirin Based Therapy for Hepatitis C With or Without Cirrhosis in Haemodialysis Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03067883 | A5: Studientyp |
| (102) | NCT03122132 | Effectiveness, Safety and Clinical Outcomes of Paritaprevir/Ombitasvir/r+Dasabuvir 8 Weeks. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122132 | A5: Studientyp |
| (103) | NCT03133065 | Early Treatment of Recurrent HCV- Infection Post Liver Transplantation in the Era of DAAs. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03133065 | A1: Patientenpopulation |
| (104) | NCT03149289 | Hepatitis C Virus Infection in Patients With Hemoglobinopathies. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03149289 | A5: Studientyp |
| EU-CTR | | | |
| (105) | 2010-021382-78 | Dose radiotherapy for lung cancer treatment. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021382-78 | A1: Patientenpopulation |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-------|----------------|--|------------------|
| (106) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022455-31 | A2: Intervention |
| (107) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005393-32 | A2: Intervention |
| (108) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005740-95 | A2: Intervention |
| (109) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005762-38 | A2: Intervention |
| (110) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002019-25 | A2: Intervention |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-------|----------------|---|-------------------------|
| (111) | 2012-002035-29 | A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Co administered with Ribavirin (RBV) in Treat.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002035-29 | A2: Intervention |
| (112) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003073-26 | A5: Studientyp |
| (113) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003088-23 | A1: Patientenpopulation |
| (114) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003687-52 | A2: Intervention |
| (115) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003738-18 | A2: Intervention |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-------|----------------|--|-------------------------|
| (116) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003754-84 | A2: Intervention |
| (117) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004792-39 | A5: Studientyp |
| (118) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005143-24 | A2: Intervention |
| (119) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005522-29 | A2: Intervention |
| (120) | 2013-002609-78 | A randomised open-label phase II trial of consolidation with nivolumab and ipilimumab in limited-stage SCLC after chemo-radiotherapy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002609-78 | A1: Patientenpopulation |
| (121) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001022-14 | A5: Studientyp |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-------|----------------|--|-------------------------|
| (122) | 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/Paritaprevir/Ritonavir with Ribav... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001477-13 | A1: Patientenpopulation |
| (123) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001478-32 | A2: Intervention |
| (124) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001496-31 | A1: Patientenpopulation |
| (125) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001953-18 | A1: Patientenpopulation |
| (126) | 2014-002962-57 | Hepatitis C meggyógyítása, cryoglobunaemia és szövödményeinek (vaculitis, neuritis) megszüntetése. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002962-57 | A5: Studientyp |
| (127) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003147-35 | A1: Patientenpopulation |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-------|----------------|--|-------------------------|
| (128) | 2014-004111-37 | Individual Patient Access to AbbVie ABT-450/ritonavir/ABT-267 and ABT 333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Patient with Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection with Cirrhosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004111-37 | A1: Patientenpopulation |
| (129) | 2014-004268-38 | Individual Patient Access to AbbVie ABT-450/ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Coadministered with ribavirin (RBV) in Adult Liver Transplant Recipient with Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004268-38 | A5: Studientyp |
| (130) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000111-41 | A1: Patientenpopulation |
| (131) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001049-10 | A5: Studientyp |
| (132) | 2015-001956-31 | Direct acting antiviral therapy of hepatitis C in Denmark: treatment response, adverse events and resistance associated variants. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001956-31 | A2: Intervention |
| (133) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002012-33 | A5: Studientyp |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-------|----------------|--|-------------------------|
| (134) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002087-17 | A2: Intervention |
| (135) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003370-33 | A5: Studientyp |
| (136) | 2015-005004-28 | Stratified Treatment OPTimisation for HCV-1 (STOPHCV-1). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005004-28 | A2: Intervention |
| (137) | 2016-001583-11 | Phase 1b/2a Safety and Pharmacokinetic Study of G1T28 in Patients with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (SCLC) Receiving Etoposide and Carboplatin Chemotherapy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001583-11 | A1: Patientenpopulation |
| (138) | 2016-002491-26 | An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Combination with Sofosbuvir and Ribavirin in Chronic Hepatitis C (HCV) Infected Subjects Who Have Experien.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002491-26 | A2: Intervention |
| (139) | 2016-005081-60 | MULTICENTER CLINICAL TRIAL TO DETERMINE THE INFLUENCE OF TREATMENT WITH DIRECT ANTIVIRAL AGENTS IN THE GLOMERULAR AND TUBULAR FUNCTION OF PATIENTS WITH CHRONIC HCV HEPATITIS. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005081-60 | A5: Studientyp |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------------------|------------------------|---|------------------------|
| WHO ICTRP | | | |
| (140) | ACTRN12615001167550 | 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. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615001167550 | A5: Studientyp |
| (141) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005393-32-GB | A5: Studientyp |
| (142) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005740-95-SE | A5: Studientyp |
| (143) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005762-38-ES | A3: Vergleichstherapie |
| (144) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003738-18-HU | A2: Intervention |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-------|------------------------|---|-------------------------|
| (145) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003754-84-HU | A2: Intervention |
| (146) | 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/Paritaprevir/Ritonavir with Ribavirin in Adults with Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus Infection and Decompensated Cirrhosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001477-13-DE | A2: Intervention |
| (147) | 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. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001478-32-FR | A5: Studientyp |
| (148) | 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. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001496-31-DE | A1: Patientenpopulation |
| (149) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001953-18-BE | A5: Studientyp |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-------|------------------------|---|-------------------------|
| (150) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003147-35-GB | A1: Patientenpopulation |
| (151) | EUCTR2014-004111-37-HU | Individual Patient Access to AbbVie ABT-450/ritonavir/ABT-267 and ABT 333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Patient with Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection with Cirrhosis. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004111-37-HU | A1: Patientenpopulation |
| (152) | EUCTR2014-004268-38-HU | Individual Patient Access to AbbVie ABT-450/ritonavir/ABT-267 and ABT-333 Coadministered with ribavirin (RBV) in Adult Liver Transplant Recipient with Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004268-38-HU | A5: Studientyp |
| (153) | EUCTR2015-001956-31-DK | Direct acting antiviral therapy of hepatitis C in Denmark: treatment response, adverse events and resistance associated variants. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001956-31-DK | A1: Patientenpopulation |
| (154) | EUCTR2015-003370-33-DE | A Study to Evaluate Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir in Treatment-Naïve Hepatitis C Virus Genotype 1b-Infected Adults. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003370-33-DE | A5: Studientyp |
| (155) | EUCTR2015-005004-28-GB | Stratified Treatment OPTimisation for HCV-1 (STOPHCV-1). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005004-28-GB | A2: Intervention |
| (156) | EUCTR2016-005081-60-ES | NFLUENCE OF TREATMENT WITH DIRECT ANTIVIRAL AGENTS IN THE GLOMERULAR AND TUBULAR FUNCTION OF PATIENTS WITH CHRONIC HCV HEPATITIS. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005081-60-ES | A5: Studientyp |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-------|--------------------|---|------------------|
| (157) | JPRN-UMIN000020911 | The effects of IFN-free 2D regimen (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) on host immune responses against hepatitis C virus. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020911 | A5: Studientyp |
| (158) | JPRN-UMIN000021123 | Efficacy and safety of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir in chronic hepatitis C patients. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021123 | A5: Studientyp |
| (159) | JPRN-UMIN000021276 | Evaluation of the efficacy of ombitasvir and paritaprevir with ritonavir for Japanese hepatitis C patients: a prospective study in real-life settings. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021276 | A5: Studientyp |
| (160) | JPRN-UMIN000022563 | The efficacy of paritaprevir and ombitasvir with a booster dose of ritonavir in genotype 1 HCV patients with hemodialysis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022563 | A5: Studientyp |
| (161) | JPRN-UMIN000025085 | Efficacy and safety of Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir after curative treatment of HCV-Related HCC - Prospective multicenter-cooperative cohort study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025085 | A5: Studientyp |
| (162) | JPRN-UMIN000026640 | Predictive factors associated with virological response in Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Ribavirin combination therapy for genotype2a infected chronic hepatitis C patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026640 | A5: Studientyp |
| (163) | NCT00696904 | Study of ABT-333 in Both Healthy Volunteers and Hepatitis C Virus (HCV) + Genotype 1 Infected Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00696904 | A2: Intervention |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-------|---------------|---|-------------------------|
| (164) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00726882 | A5: Studientyp |
| (165) | NCT00768690 | A Study in Healthy Adult Subjects to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Doses of ABT-333. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00768690 | A1: Patientenpopulation |
| (166) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00850044 | A1: Patientenpopulation |
| (167) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00851890 | A2: Intervention |
| (168) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00895102 | A1: Patientenpopulation |
| (169) | NCT00909311 | Study in Healthy Adults to Evaluate Effect of Food on Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ABT-450 With Ritonavir. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00909311 | A1: Patientenpopulation |
| (170) | NCT00909636 | A Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Multiple Ascending Doses of the ABT-333 Tablet. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00909636 | A1: Patientenpopulation |
| (171) | NCT00919490 | A Study of Single Dose of ABT-333 in Healthy Male Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00919490 | A1: Patientenpopulation |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-------|---------------|---|-------------------------|
| (172) | NCT00931281 | Study in Healthy Adults to Evaluate Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of ABT-450 With Ritonavir. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00931281 | A1: Patientenpopulation |
| (173) | NCT01074008 | A Randomized Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Antiviral Activity of ABT-450, ABT-333 and ABT-072. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01074008 | A2: Intervention |
| (174) | NCT01181427 | Study of ABT-267 in Both Healthy Volunteers and Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infected Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01181427 | A2: Intervention |
| (175) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01221298 | A5: Studientyp |
| (176) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01306617 | A5: Studientyp |
| (177) | NCT01314261 | Study of ABT-267 in Treatment Naïve Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infected Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01314261 | A2: Intervention |
| (178) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01458535 | A2: Intervention |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-------|---------------|--|-------------------------|
| (179) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01464827 | A2: Intervention |
| (180) | NCT01563536 | Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Antiviral Activity of ABT-267 in HCV Infected Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01563536 | A5: Studientyp |
| (181) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01672983 | A2: Intervention |
| (182) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01704755 | A1: Patientenpopulation |
| (183) | NCT01715415 | A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Treatment Experienced Adults. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01715415 | A1: Patientenpopulation |
| (184) | NCT01716585 | A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01716585 | A2: Intervention |
| (185) | NCT01767116 | A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adults With Genotype 1b Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01767116 | A2: Intervention |
| (186) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01773070 | A5: Studientyp |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-------|---------------|--|-------------------------|
| (187) | NCT01782495 | A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adult Transplant Recipients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01782495 | A5: Studientyp |
| (188) | NCT01833533 | A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Adults With Genotype 1a Infection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01833533 | A2: Intervention |
| (189) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01911845 | A5: Studientyp |
| (190) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01939197 | A2: Intervention |
| (191) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01995071 | A2: Intervention |
| (192) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02023099 | A2: Intervention |
| (193) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02023112 | A1: Patientenpopulation |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-------|---------------|---|-------------------------|
| (194) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02068222 | A1: Patientenpopulation |
| (195) | 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. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02167945 | A5: Studientyp |
| (196) | NCT02207088 | Ombitasvir/ABT-450/Ritonavir and Dasabuvir With or Without Ribavirin in HCV Genotype 1-Infected Adults With Chronic Kidney Disease. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02207088 | A5: Studientyp |
| (197) | NCT02216422 | A Study to Evaluate Chronic Hepatitis C Infection in Cirrhotic Adults With Genotype 1b Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02216422 | A1: Patientenpopulation |
| (198) | 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. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02219490 | A5: Studientyp |
| (199) | NCT02333292 | Efficacy and Safety of Therapy Against HCV Based on Direct-acting Antivirals in Real-life Conditions. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02333292 | A5: Studientyp |
| (200) | 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. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02356562 | A5: Studientyp |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-------|---------------|---|-------------------------|
| (201) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02399345 | A5: Studientyp |
| (202) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02442271 | A5: Studientyp |
| (203) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02442284 | A5: Studientyp |
| (204) | NCT02460133 | Understanding HCV Reinfection Rates in an Incarcerated Population After Cure With Interferon Free HCV Treatment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02460133 | A5: Studientyp |
| (205) | NCT02461745 | Real World Study: Genotype 1 Chronic HCV Treatment and Evaluation of Real World SVR and PROs. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02461745 | A5: Studientyp |
| (206) | 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. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02476617 | A5: Studientyp |
| (207) | NCT02486406 | A Study to Evaluate Treatment of Hepatitis C Virus Infection in Pediatric Subjects. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02486406 | A1: Patientenpopulation |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-------|---------------|---|------------------|
| (208) | 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. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02487199 | A5: Studientyp |
| (209) | 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. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02504099 | A5: Studientyp |
| (210) | 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. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02517515 | A2: Intervention |
| (211) | 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. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02517528 | A5: Studientyp |
| (212) | NCT02555943 | DAA Treatment for Chronic HCV/HBV Co-infection Patients(DASCO). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02555943 | A2: Intervention |
| (213) | NCT02609659 | Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir and Dasabuvir With Low-Dose Ribavirin QD in Subjects With Genotype 1a Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02609659 | A5: Studientyp |
| (214) | NCT02634008 | Treatment of Recently Acquired Hepatitis C With the 3D Regimen or G/P. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02634008 | A5: Studientyp |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-------|---------------|---|------------------|
| (215) | NCT02707952 | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Japanese Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02707952 | A2: Intervention |
| (216) | NCT02734173 | Pilot HCV DAA and Metabolism. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02734173 | A5: Studientyp |
| (217) | NCT02758509 | Impact of Antiviral Therapy on Gastroesophageal Varices. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758509 | A5: Studientyp |
| (218) | NCT02786537 | Study of Oral Treatments for Hepatitis C. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02786537 | A2: Intervention |
| (219) | 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: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02806362 | A5: Studientyp |
| (220) | NCT02950870 | Efficacy Study to Evaluate the Effect of New Antiviral Drugs on HCV Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02950870 | A2: Intervention |
| (221) | NCT03003338 | MHH-HCV-NPM-Neuropsychiatric Manifestations of HCV-infection During and After Treatment With OBV/PTV/r and DSV. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03003338 | A2: Intervention |
| (222) | NCT03067883 | Efficacy and Safety of Qurevo Plus Ribavirin Based Therapy for Hepatitis C With or Without Cirrhosis in Haemodialysis Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03067883 | A5: Studientyp |
| (223) | NCT03122132 | Effectiveness, Safety and Clinical Outcomes of Paritaprevir/Ombitasvir/r+Dasabuvir 8 Weeks. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 20.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03122132 | A5: Studientyp |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|----------------------|----------------|---|------------------|
| PharmNet.Bund | | | |
| (224) | 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: 20.6.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A2: Intervention |
| (225) | 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: 20.6.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A5: Studientyp |
| (226) | 2012-002019-25 | A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Co-administered with Ribavirin (RBV) in Treatment-Naïve Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (SAPPHIRE-I). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 20.6.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A2: Intervention |
| (227) | 2012-002035-29 | A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Co administered with Ribavirin (RBV) in Treatment-Experienced Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (SAPPHIRE-II). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 20.6.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A2: Intervention |
| (228) | 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: 20.6.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A5: Studientyp |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-------|----------------|--|-------------------------|
| (229) | 2012-003088-23 | A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Coadministered with Ribavirin (RBV) in Adults with Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosis (TURQUOISE-II). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 20.6.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A1: Patientenpopulation |
| (230) | 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: 20.6.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A5: Studientyp |
| (231) | 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: 20.6.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A5: Studientyp |
| (232) | 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/Paritaprevir/Ritonavir with Ribavirin in Adults with Genotype 4 Chronic Hepatitis C Virus Infection and Decompensated Cirrhosis (TURQUOISE-CPB). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 20.6.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A1: Patientenpopulation |
| (233) | 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: 20.6.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A1: Patientenpopulation |
| (234) | 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: 20.6.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A1: Patientenpopulation |

| # | Studiennummer | Studientitel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-------|----------------|--|-----------------|
| (235) | 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: 20.6.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A5: Studientyp |

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

| Register | Trefferzahl Anhang 4-B4 | Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D4 | Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-62 |
|--|----------------------------|---|--|
| ClinicalTrials | 26 | 17 (Position 1-17) | 9 |
| EU-CTR | 14 | 6 (Position 18-23) | 8 |
| WHO ICTRP | 27 | 18 (Position 24-41) | 9 |
| PharmNet.Bund | 7 | 3 (Position 41-44) | 4 |
| Summe | $\Sigma=74$ | $\Sigma=44$ | $\Sigma=30$ |
| Abkürzungen: EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal; WHO: World Health Organization | | | |

Tabelle 4-491 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche (weitere Untersuchungen)

| # | Studiennummer | Titel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|-----------------------|---------------|--|------------------|
| ClinicalTrials | | | |
| (1) | 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: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01995071 | A2: Intervention |

| # | Studiennummer | Titel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------|---------------|---|------------------|
| (2) | 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: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02068222 | A2: Intervention |
| (3) | NCT02296905 | Pharmacokinetics and Safety of ABT-493 and/or ABT-530 in Subjects With Normal and Impaired Hepatic Function. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296905 | A2: Intervention |
| (4) | NCT02441283 | A Study to Assess Resistance and Durability of Response to ABT-493 and/or ABT-530. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02441283 | A5: Studientyp |
| (5) | NCT02446717 | A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of ABT-493 and ABT-530 With and Without Ribavirin in Adults With HCV Who Failed a Prior DAA Containing Therapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446717 | A2: Intervention |
| (6) | NCT02634008 | Treatment of Recently Acquired Hepatitis C With the 3D Regimen or G/P. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634008 | A2: Intervention |
| (7) | NCT02636595 | The Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 4, 5, or 6 Infection (ENDURANCE-4). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02636595 | A2: Intervention |
| (8) | 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. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640482 | A2: Intervention |
| (9) | 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. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723084 | A5: Studientyp |
| (10) | 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. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939989 | A2: Intervention |

| # | Studiennummer | Titel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|---------------|----------------|---|-------------------------|
| (11) | NCT02966795 | A Study of of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 5 or 6 Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02966795 | A6: Publikationstyp |
| (12) | NCT03067129 | A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Pediatric Subjects With Genotypes 1-6 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03067129 | A1: Patientenpopulation |
| (13) | NCT03069365 | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 - 6 Infection and Renal Impairment. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03069365 | A6: Publikationstyp |
| (14) | NCT03089944 | A Study of Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) in Treatment-Naïve Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1, 2, 4, 5 or 6 Infection and Compensated Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03089944 | A2: Intervention |
| (15) | NCT03092375 | Multi-Center, Randomized, Open-Label Study of G/P +/- RBV for NS5A + SOF Previously Treated GT1 HCV Subjects. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03092375 | A6: Publikationstyp |
| (16) | NCT03117569 | Trial of Simplified Treatment Monitoring for 8 Weeks Glecaprevir/Pibrentasvir in Chronic Hepatitis C Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03117569 | A2: Intervention |
| (17) | NCT03123965 | Expanded Access to Glecaprevir/ Pibrentasvir. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123965 | A5: Studientyp |
| EU-CTR | | | |
| (18) | 2015-000452-24 | A Follow-up Study to Assess Resistance and Durability of Response to AbbVie Direct-Acting Antiviral Agent (DAA) Therapy (ABT-493 and/or ABT-530) in Subjects Who Participated in Phase 2 or 3 Clinic.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000452-24 | A5: Studientyp |

| # | Studiennummer | Titel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------------------|------------------------|--|-------------------------|
| (19) | 2015-002348-14 | A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection (ENDURANCE-2). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002348-14 | A2: Intervention |
| (20) | 2015-002349-80 | A Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 4, 5, or 6 Infection (ENDURANCE-4). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002349-80 | A2: Intervention |
| (21) | 2015-002350-13 | A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Co-Administration of ABT-493 and ABT-530 (or ABT-493/ABT-530) With and Without Ribavirin in Adu.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002350-13 | A1: Patientenpopulation |
| (22) | 2016-002491-26 | An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Combination with Sofosbuvir and Ribavirin in Chronic Hepatitis C (HCV) Infected Subjects Who Have Experien.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002491-26 | A2: Intervention |
| (23) | 2016-004182-60 | A Multicenter, Open-Label, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Renally-Impaired Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 – 6 Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004182-60 | A6: Publikationstyp |
| WHO ICTRP | | | |
| (24) | EUCTR2015-002348-14-BE | A study to evaluate the safety and effect of the 2 experimental drugs ABT-493/ABT-530 in people with HCV. „Experimental“ means that they have not been approved by any regulatory agency for sale to the public. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002348-14-BE | A2: Intervention |

| # | Studiennummer | Titel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------|------------------------|---|------------------|
| (25) | EUCTR2015-002349-80-PT | A Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 4, 5, or 6 Infection. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002349-80-PT | A2: Intervention |
| (26) | EUCTR2016-002491-26-GB | Open-Label, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Combination with Sofosbuvir and Ribavirin in Chronic Hepatitis C (HCV) Infected Subjects Who Have Experienced Virologic Failure in AbbVie HCV Clinical Studies. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002491-26-GB | A2: Intervention |
| (27) | JPRN-UMIN000022567 | To calculate the efficacy and safety of ABT-493/ABT-530 for HCV in Japan, Randomised non-blinded multicenter trial. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022567 | Duplikat |
| (28) | JPRN-UMIN000022569 | To calculate the efficacy and safety of ABT-493/ABT-530 for HCV genotype 2 in Japan, Randomised non-blinded multicenter trial. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022569 | A5: Studientyp |
| (29) | 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: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01995071 | A2: Intervention |
| (30) | 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: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02068222 | A2: Intervention |
| (31) | NCT02441283 | A Study to Assess Resistance and Durability of Response to ABT-493 and/or ABT-530. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02441283 | A5: Studientyp |

| # | Studiennummer | Titel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|------|---------------|---|-------------------------|
| (32) | NCT02446717 | A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of ABT-493 and ABT-530 With and Without Ribavirin in Adults With HCV Who Failed a Prior DAA Containing Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02446717 | A1: Patientenpopulation |
| (33) | NCT02634008 | Treatment of Recently Acquired Hepatitis C With the 3D Regimen or G/P. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02634008 | A2: Intervention |
| (34) | 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. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02723084 | A5: Studientyp |
| (35) | NCT02966795 | A Study of of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 5 or 6 Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02966795 | A6: Publikationstyp |
| (36) | NCT03067129 | A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Pediatric Subjects With Genotypes 1-6 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03067129 | A1: Patientenpopulation |
| (37) | NCT03069365 | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 - 6 Infection and Renal Impairment. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03069365 | A6: Publikationstyp |
| (38) | NCT03089944 | A Study of Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) in Treatment-Naïve Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1, 2, 4, 5 or 6 Infection and Compensated Cirrhosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03089944 | A2: Intervention |
| (39) | NCT03092375 | Multi-Center, Randomized, Open-Label Study of G/P +/- RBV for NS5A + SOF Previously Treated GT1 HCV Subjects. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03092375 | A6: Publikationstyp |

| # | Studiennummer | Titel / Zugriffsdatum / URL | Ausschlussgrund |
|----------------------|----------------|---|---------------------|
| (40) | NCT03117569 | Trial of Simplified Treatment Monitoring for 8 Weeks Glecaprevir/Pibrentasvir in Chronic Hepatitis C Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03117569 | A6: Publikationstyp |
| (41) | NCT03123965 | Expanded Access to Glecaprevir/ Pibrentasvir. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03123965 | A5: Studientyp |
| PharmNet.Bund | | | |
| (42) | 2015-000452-24 | A Follow-up Study to Assess Resistance and Durability of Response to AbbVie Direct-ActingAntiviral Agent (DAA) Therapy (ABT-493 and/or ABT-530) 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: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A5: Studientyp |
| (43) | 2016-002491-26 | An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Combination with Sofosbuvir and Ribavirin in Chronic Hepatitis C (HCV) Infected Subjects Who Have Experienced Virologic Failure in AbbVie HCV Clinical Studies (MAGELLAN-3). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A2: Intervention |
| (44) | 2016-004182-60 | A Multicenter, Open-Label, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Renally-Impaired Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 - 6 Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 21.06.2017]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A6: Publikationstyp |

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 4-492 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 4-492 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-492 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie M15-828 (CERTAIN-II)

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|---|---|
| Studienziel | | |
| 2b | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Eine randomisierte, offene, multizentrische Studie mit aktivem Vergleichskomparator, die die Wirksamkeit und Sicherheit von ABT-493/ABT-530 bei japanischen Erwachsenen mit Hepatitis-C-Virus (HCV)-Genotyp-2-Infektion untersucht. |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Randomisiert, offen, multizentrisch, Zuteilungsverhältnis: 2:1 |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | Amendment 2: 17.06.2016 Klärung der Stratifizierung/Randomisierung mittels Screening HCV-RNA-Werte |
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Männliche oder weibliche, japanische Patienten, mind. 18 Jahre (Patientinnen mussten mind. zwei Jahre postmenopausal sein, steril, mit vasktomiertem Partner sein oder hochwirksame Verhütungsmethoden, nämlich 1 in Arm A und 2 in Arm B, verwenden, männliche Patienten mussten steril sein oder ebenfalls Verhütungsmethoden bis 30 Tage in Arm A und 6 Monate in Arm B nach der letzten Studienmedikation verwenden) - Chronische HCV-GT2-Infektion; positive Ergebnisse für HCV-Antikörper und eine Plasma HCV-RNA Konzentration ≥ 1.000 IU/mL zu Screening - Patienten wurden als DAA naiv erachtet, wenn sie keine einzige Dosis einer der zugelassenen oder in der Prüfung befindlichen DAA erhalten hatten; bei Vorbehandlung mit Interferon musste die Behandlung mindestens zwei Monate vor dem Screening abgeschlossen sein - Ohne Leberzirrhose <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Schwangerschaft, geplante Schwangerschaft oder Stillzeit; männliche Probanden, deren Partnerin schwanger war oder die eine Schwangerschaft während der Studienzeit planten - Patienten, die mit HBV oder HIV |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <p>koinfiziert waren</p> <ul style="list-style-type: none"> - Benutzung von kontraindizierten Medikamenten oder Nahrungsergänzungsmitteln innerhalb von 2 Wochen oder 10 Halbwertszeiten (wenn bekannt), je nachdem was länger war, vor der ersten Dosis der Studienmedikation - Jegliche Lebererkrankung mit Ausnahme einer chronischen HCV- Infektion - Aktueller oder vergangener klinischer Nachweis einer Child-Pugh B oder C Zirrhose oder einer dekompensierten Lebererkrankung - Eine der folgenden abnormalen Laborparameter zu Screening: <ul style="list-style-type: none"> CrCl ≤50 mL/min Albumin<Normallevel Hämoglobinwert <10 g/dL Blutplättchen <90.000 Zellen/mm³ <p><u>Studienabbruchgründe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bestätigte Zunahme der HCV-RNA vom Nadir (definiert als zwei aufeinanderfolgende HCV-RNA-Messungen >1 log₁₀ IU/mL über dem Nadir) zu jedem Zeitpunkt der Behandlung - Bestätigte HCV-RNA- ≥100 IU/mL (definiert als zwei aufeinanderfolgende HCV-RNA ≥100 IU/mL) nach Erreichen einer HCV RNA <LLOQ während der Behandlung |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | AbbVie GK, Japan |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p>Patienten erhielten in Arm A 8 Wochen ABT-493/ABT-530 300 mg/120 mg QD und in Arm B 12 Wochen SOF 400 mg QD plus RBV (600 – 1.000 mg je nach Gewicht BID). Patienten wurden bis 24 Wochen nach der Einnahme der letzten Studienmedikation nachbeobachtet.</p> |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p><u>Primäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit (SVR₁₂) und Sicherheit einer Behandlung mit 8 Wochen ABT-493/ABT-530 verglichen mit 12 Wochen SOF+RBV bei HCV-GT2-infizierten DAA-naiven japanischen Erwachsenen ohne Zirrhose |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten die SVR₁₂ erreichen - Anteil der Patienten mit virologischem Versagen während der Behandlung - Anteil der Patienten mit Rückfall in der Nachbeobachtungsphase <p>Weitere Zielkriterien waren die Bestimmung der Pharmakokinetik und das Auftreten und Fortbestehen von viralen Varianten während dieser Behandlung.</p> |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Amendment 2: 17.06.2016 Klärung der Sicherheitsendpunkte |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | <p>Es war geplant, eine Gesamtzahl von 120 Patienten in diese Studie aufzunehmen. Der primäre Endpunkt von SVR₁₂ wurde zwischen Arm A und B verglichen.</p> <p>Mit 80 Patienten in Arm A und 40 Patienten im aktiven Kontrollarm B und der Annahme, dass 96% der Patienten in Arm A und 95% der Patienten in Arm B eine SVR₁₂ erreichen würden, hat diese Studie >80% Power, um die Nichtunterlegenheit in SVR₁₂ des 8-wöchigen Behandlungsarms gegenüber dem aktiven Kontrollarm zu demonstrieren (das heißt ein unteres zweiseitiges 95% Vertrauensniveau für die Differenz über der Nichtunterlegenheitsmarge von -10%)</p> |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | <p>Interimanalysen zu Woche 4 nach Behandlungsende (ungeplant), Primäranalyse zu Woche 12 nach Behandlungsende, finale Analyse zu 24 Wochen nach Behandlungsende</p> <p>Keine Stoppkriterien</p> |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | IRT |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Stratifizierung nach IFN-Vorbehandlung und HCV-RNA-Konzentration zu Screening. |
| 9 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | <p>Allen Patienten wurde beim Screening mit Hilfe eines IRT eine individuelle Patientenummer zugeordnet. Für die Aufnahme der Patienten in die Studie benutzte der jeweilige Standort das IRT-System, um eine individuelle Randomisierungsnummer zu erhalten. Diese wurde nur von AbbVie genutzt, um die Behandlungszuordnung in die Datenbank zu laden. Die Randomisierungsnummern werden nach computergenerierten Plänen zugeteilt, die vor Beginn der Studie von der AbbVie</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | Statistik Abteilung vorgenommen wurde. Patienten werden im Zuteilungsverhältnis 2:1 zu Arm A (80 Patienten) und B (40 Patienten) zugeteilt. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach IFN-Vorerfahrung und HCV-RNA-Konzentration zu Screening. |
| 10 | Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Randomisierungsliste: Statistik Abteilung AbbVie Zuordnung: 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? | a) nein b) nein c) nein |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | nicht beabsichtigt |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | <p>Analysepopulationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ITT-Population: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studiendosis erhalten hatten, werden in die ITT-Population eingeschlossen. Die Daten der ITT-Population werden nach Behandlungsarm dargestellt. Die Wirksamkeitsanalysen werden mit der ITT-Population durchgeführt. - mITT-Population: <ul style="list-style-type: none"> · ITT-Population, unter Ausschluss von Patienten, die laut Zentrallabor oder phylogenetischer Analyse nicht vom Genotyp-2 sind (mITT-GT) · mITT-GT, unter Ausschluss von Patienten, die aus anderen Gründen als virologischem Versagen kein SVR₁₂ erreicht haben (mITT-GT-VF). <p>Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts werden mit der modifizierten ITT-Populationen durchgeführt</p> <ul style="list-style-type: none"> - Safety Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, werden eingeschlossen. Sicherheitsanalysen und demographische Analysen werden |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>mit dieser Population durchgeführt und nach Behandlungsarm dargestellt.</p> <p>Die primären Analysen werden durchgeführt, nachdem alle Patienten die 12. Visite 12 Wochen nach Behandlungsende beendet hatten oder die Studie vorzeitig abgebrochen hatten.</p> <p>Alle Daten bis 24 Wochen nach Behandlungsende werden in die Analyse zum Ende der Studie eingeschlossen.</p> <p>Die Interimanalyse unterstützt die Aktivitäten zur Zulassungseinreichung für ABT-493/ABT-530 in Japan und schließt SVR₄ nach Ende der Behandlung und Sicherheitsergebnisse mit ein.</p> <p>Die Datenbank für die primäre Analyse wird geschlossen nachdem die Datenbereinigung durchgeführt wurde.</p> <p>Daten nach der primären Analyse werden zu einer neuen Version der Datenbank hinzugefügt, die zum Ende der Studie bereinigt und geschlossen wird.</p> <p>SAS[®] für das UNIX Betriebssystem wird für alle Analysen verwendet. Alle statistischen Tests und KI sind zweiseitig mit einem α-Level von 0,05. Deskriptive Statistiken werden durchgeführt wie die Anzahl der Beobachtungen, Standardabweichungen für kontinuierliche Variablen und Anzahl und Anteil für diskrete Variablen.</p> <p>Demographische und Baseline-Charakteristika werden für alle Patienten in der ITT-Population nach Behandlungsarm zusammengefasst.</p> <p>Kontinuierliche Variablen schließen Alter, Gewicht, Taillenumfang und BMI ein kategoriale Variablen Geschlecht, Rasse, Ethnie, Alterskategorie und BMI-Kategorie.</p> <p>Wirksamkeitsanalyse: Virologisches Ansprechen wird gemessen als Plasma HCV-RNA-Konzentration in IU/mL zu verschiedenen Zeitpunkten von Tag 1 über 24 Wochen nach Abschluss der Behandlung. Die primäre Wirksamkeitsvariable ist SVR₁₂ (HCV RNA <LLOQ 12 Wochen nach der letzten aktuellen Studiendosis) Die sekundären Wirksamkeitsvariablen sind virologisches Versagen während der Behandlung und Rückfall nach der</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Behandlung.</p> <p>Für die Interimanalyse ist die Variable SVR₄.</p> <p>Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wird, um die Nichtunterlegenheit der SVR₁₂ Raten des 8-wöchigen Regimes (Arm A) verglichen mit dem 12-wöchigen (Arm B) zu zeigen, wird der Anteil der Patienten, die SVR₁₂ erreichten, für jeden Arm in der ITT-Population berechnet. Ein zweiseitiges 95% KI für die Differenz der SVR₁₂ Raten (Arm A minus Arm B) wird berechnet.</p> <p>Für die sekundären Endpunkte werden der Anteil der Patienten, die in Arm A in der ITT-Population SVR₁₂ erreichten, der Anteil der Patienten mit virologischem Versagen während der Behandlung und Anteil der Patienten mit einem Rückfall nach Behandlungsende zusammengefasst mit 95% KI und wo anwendbar, mit normaler Approximation mit binomialer Verteilung oder der Wilson Score Methode.</p> <p>Für die Interimanalyse wird die Differenz der SVR₄ Rate von Arm A und B mit einem 2-seitigen 95% KI berechnet mit der normalen Approximation mit binomialer Verteilung, es sei denn die SVR₄ Raten sind 100% für beide Arme, dann wurde die Wilson Score Methode statt dem KI verwendet; dafür werden alle Patienten der ITT-Population verwendet.</p> <p>Resistenzanalyse:</p> <p>In allen ABT-493/ABT-530 behandelten Patienten werden Resistenz-assoziierte Aminosäurevarianten zu Baseline durch Sequenzierung bestimmt und im Vergleich zur passenden prototypischen Referenzsequenz analysiert.</p> <p>Die folgenden Resistenzinformationen werden bei Patienten analysiert, die aktive Studienmedikation erhalten, SVR₁₂ nicht erreichten und die eine Postbaseline-Probe mit HCV-RNA-Konzentration ≥ 1.000 IU/mL hatten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Resistenz-assoziierte Aminosäurevarianten in verfügbaren Postbaseline-Blutproben (Sequenzierung und im Vergleich zur Baseline-Sequenz) - Resistenz-assoziierte Aminosäurevarianten in verfügbaren Postbaseline-Blutproben an den charakteristischen resistenzassoziierten Positionen (Sequenzierung und im Vergleich zur passenden prototypischen |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>Referenzsequenz)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Viruspersistenz (Sequenzierung) <p>Die folgenden Resistenzinformationen werden in allen Baseline-Proben der Patienten analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Auftreten von Resistenz-assoziierte Aminosäurevarianten (Sequenzierung im Vergleich zur passenden Subtyp-spezifischen prototypischen Referenzsequenz) - Ein Vergleich der SVR-Raten von Patienten mit und ohne Baseline Resistenz-assoziierte Aminosäurevarianten. Für Patienten mit virologischem Versagen, werden die Varianten zu Postbaseline Zeitpunkten durch Sequenzierung identifiziert und verglichen mit der betreffenden Baseline-Sequenz und zur Subtyp-spezifischen Referenzsequenz <p style="padding-left: 40px;">Diese Analysen werden in die primäre Analyse eingeschlossen.</p> <p>Pharmakokinetik: Individuelle Plasmakonzentrationen von ABT-493 und ABT-530 werden tabellarisch zusammengefasst. Zusammenfassende Statistiken werden für jeden Zeitpunkt und jede Visite berechnet.</p> <p>Pharmakogenetik: Der Interleukin 28B Status wird für jeden Patienten bestimmt und als ein Faktor, der für das Ansprechen der Studienmedikation bei einem Patienten beiträgt, analysiert</p> <p>Lebensqualität: Die folgenden PRO werden evaluiert: EQ-5D-3L, VAS und FSS.</p> <p>Die Änderung des Mittelwertes von Baseline zu jedem geeigneten Postbaseline-Zeitpunkt im FSS-Gesamtscore, EQ-5D-3L Gesamtscore und VAS werden deskriptiv zu jedem Visitenzeitpunkt zusammengefasst und nach Behandlungsarm für die Änderung von Baseline zu jeder Visite. Für jeden der Werte wird die Veränderung des Mittelwertes von Baseline zur finalen Behandlungsvisite und von Baseline zu 4 Wochen nach Behandlungsende zwischen den Armen mit einem ANCOVA Modell mit Behandlungsarm als ein Faktor und Baseline-Wert als Kovariate verglichen.</p> <p>Sicherheitsanalyse:</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>Sicherheit und Verträglichkeit werden als UE (allgemeine, schwere und welche, die zu Beenden der Studie oder Tod führen) als Änderungen bei physischen Untersuchungen, in klinische Labortests, 12-Kanal EKG und Vitalparameter gemessen.</p> <p>Anzahl und Anteil der Patienten jedes Armes mit therapiebedingten UE werden durch das primäre MedDRA SOC und PT erfasst und zwischen den Armen verglichen mit dem Exakten Test von Fisher. Die Anzahl der Patienten mit TEAE Schweregrad (definiert als jedes Ereignis dass nach Beginn der Studiendosis bis zu 30 Tagen nach der letzten Studienmedikation begann oder sich verschlimmerte) werden auch nach Schweregrad und Bezug zur Studienmedikation tabellarisiert. Patienten, die mehr als ein UE für ein MedDRA PT oder SOC zeigten, werden nur einmal mit dem höchsten Schweregrad oder meisten Bezug zur Studienmedikation gezählt.</p> <p>Klinische Laborwerte und Änderungen zur Baseline werden bei jeder Visite nach Arm zusammengefasst. Änderungen des Mittelwertes zur Baseline in Labortests oder Vitalparameter zu jeder Postbaseline-Visite werden zwischen den Armen verglichen mit Kontrasten innerhalb eines ANOVA Modells mit dem Behandlungsarm als Faktor</p> <p>Anzahl und Anteil der Patienten mit einer Veränderung der Laborparameter von niedrig/normal zu hoch und von hoch zu niedrig/normal im Vergleich zu Baseline bzw. Anzahl und Anteil an Patienten mit Grad 3 Laborparamatern werden nach Arm zusammengefasst. Abweichungen der Laborwerte (nach Toxizitätsgrad) für jeden Parameter werden mit dem Exakten Test nach Fisher verglichen.</p> <p>Änderungen des Mittelwertes in Vitalparametern von Baseline zu jeder Postbaseline-Visite werden deskriptiv nach Arm zusammengefasst verglichen mit Kontrasten innerhalb eines ANOVA Modells mit dem Behandlungsarm als Faktor.</p> <p>Häufigkeit und Anteil der Patienten mit Postbaseline-Werten, die prädefinierte Kriterien für potenziell klinisch signifikante Vitalparameterwerte erfüllen, werden zusammengefasst und mit dem Exakten Test nach Fisher verglichen</p> <p>HCV-Genotyp: Phylogenetische Analysen werden an allen</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | verfügbaren HCV Sequenzen der Baseline Proben durchgeführt, um den HCV Subtyp genau zu bestimmen. |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | Subgruppenanalysen für SVR nach: <ul style="list-style-type: none"> - Genotyp-2-Subtyp - Vorbehandlung - IL28B-Genotyp - Geschlecht - Alter - Rasse - Ethnie - BMI - Baseline HCV-RNA Level - Baseline HOMA-IR - Baseline-Fibrosestatus - Baseline Thrombozytenzahl - Baseline Albumin - Baseline CrCl - Baseline eGFR - Baseline GGT - Baseline LDL - Baseline APRI - Baseline FIB-4 - AST/ALT Ratio - Diabetes Vorgeschichte - Blutungserkrankungen Vorgeschichte - Depressions- oder bipolare Störung Vorgeschichte - Kardiovaskuläre Erkrankungen Vorgeschichte - Ehemaliger intravenöser Drogenkonsum - Stabile Opiat-Substitutionstherapie - Compliance zu Studienbehandlung |
| Resultate | | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | a) 90 vs. 46 b) 90 vs. 46 c) 90 vs. 46 |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung | Siehe Flow-Chart |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | mit Angabe von Gründen | |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Erste Beobachtung des ersten Patienten: 8.04.2016 Letzte Beobachtung des letzten Patienten (basierend auf finalem Bericht): 24.03.2017 |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Endete regulär |

Abkürzungen: ABT-493: Glecaprevir; ABT-530: Pibrentasvir; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANCOVA: Kovarianzanalyse; ANOVA: Varianzanalyse; APRI: AST-Thrombozyten-Verhältnis-Index; AST: Aspartat-Aminotransferase; BID: bis in die (zweimal täglich); BMI: Body-Mass-Index; CrCl: Kreatinin-Clearance; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EKG: Elektrokardiogramm; EOT: Behandlungsende; EQ-5D-3L/-5L: Euro-QoL-5 Dimensions-3 Level/5 Level; FIB-4: Fibrosis-4 Index; FSS: Fatigue Severity Scale; GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase; GT: Genotyp; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; HOMA-IR: Homeostasis Model of Assessment – Insulin Resistance; IFN: Interferon; IL: Interleukin; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention to treat; IU: Internationale Einheit KI: Konfidenzintervall; LDL: Low Density Lipoprotein; LLOQ: Untere Quantifizierbarkeitsgrenze; mITT: modifizierte ITT; mITT-GT: modifizierte ITT-Genotyp; mITT-GT-VF: modifizierte ITT-Genotyp-virologisches Versagen; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; PT: Preferred Term; QD: quaque die (einmal täglich); RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SOC: System Organ Class; SOF: Sofosbuvir; SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen; TEAE: unerwünschtes Ereignis während der Behandlung; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

a: nach CONSORT 2010.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

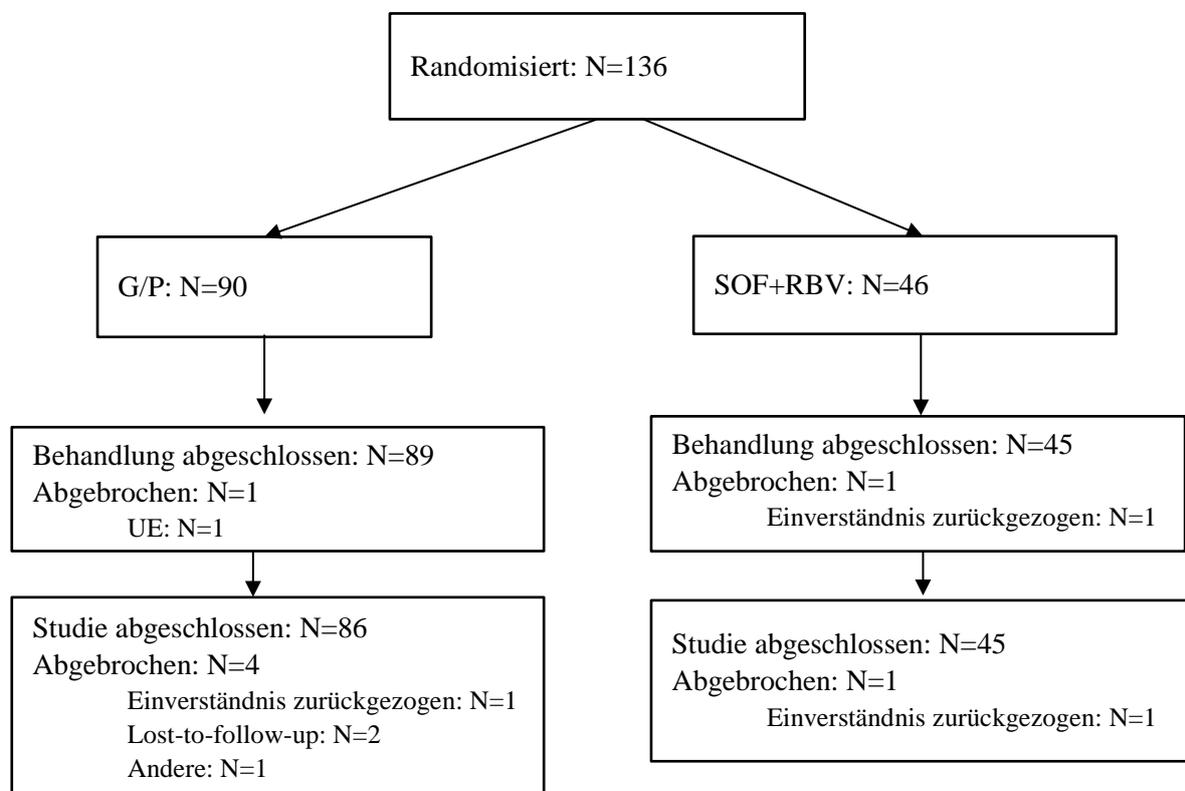


Abbildung 9: Flow-Chart der Studie M15-828 (CERTAIN-II)

Tabelle 4-493 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie M15-594 (CERTAIN-I)

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|---|---|
| Studienziel | | |
| 2 b | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Eine randomisierte, offene, multizentrische Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von ABT-493/ABT-530 bei japanischen Erwachsenen mit chronischer HCV-Infektion untersucht. |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Die Studie bestand aus 2 Substudien Substudie 1 war randomisiert für Arm A und Arm B: Randomisiert, offen, multizentrisch, Zuteilungsverhältnis: 2:1 Substudie 2 war nicht randomisiert (Arm C und Arm D). |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | Keine Änderungen nach Studienbeginn |
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Männliche oder weibliche, japanische Patienten, mind. 18 Jahre (weibliche Patienten mussten mind. zwei Jahre postmenopausal oder steril sein, hochwirksame Verhütungsmethoden bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikation verwenden oder der Partner vasektomiert sein; männliche Patienten mussten steril sein oder ebenfalls Verhütungsmethoden bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikation verwenden) - Chronische HCV-Infektion mit nur einem GT; positive Ergebnisse für HCV-Antikörper und eine Plasma HCV-RNA-Konzentration ≥ 1.000 IU/mL zum Screeningzeitpunkt - Patienten wurden als DAA naiv erachtet, wenn sie keine einzige Dosis einer der zugelassenen oder experimentelle DAA-Medikation erhalten hatten; Patienten wurden als DAA vorbehandelt erachtet bei Vorbehandlung mit einem zugelassenen DAA; jegliche vorhergehende Therapie für eine HCV-Infektion musste mindestens zwei Monate vor dem Screening abgeschlossen sein - Die Abwesenheit einer Zirrhose wurde dokumentiert anhand der Ergebnisse |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>einer Leberbiopsie innerhalb von 24 Monaten vor oder während dem Screening</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eine kompensierte Zirrhose wurde dokumentiert anhand der Ergebnisse einer Leberbiopsie innerhalb von 24 Monaten vor oder während dem Screening, Patienten mit kompensierter Zirrhose durften kein hepatozelluläres Karzinom haben (durch Ultraschall, CT oder MRT drei Monate vor dem Screening ausgeschlossen) - Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung mussten eine eGFR <30 mL/min/1,73 m² aufweisen <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Weibliche Patienten mit Schwangerschaft, geplanter Schwangerschaft oder während der Stillzeit; männliche Probanden, deren Partnerin schwanger ist oder deren Partnerin eine Schwangerschaft während der Studienzeit plant - Patienten, die mit Hepatitis B Virus oder HIV koinfiziert sind - Jegliche Lebererkrankung außer chronischer HCV-Infektion - Jeglicher aktueller oder vergangener klinischer Nachweis von Child-Pugh B oder C-Klassifizierung oder dekomensierter Lebererkrankung - Eine der folgenden Abweichungen: <ul style="list-style-type: none"> · eGRF <30 mL/min/1,73 m² (außer für Patienten mit Nierenfunktionsstörung in Substudie 2) · Albumin geringer als der untere Grenzwert für Patienten ohne Zirrhose oder <2,8 g/dL für Patienten mit kompensierter Zirrhose · INR-Wert von ≥1,2 (Patienten ohne Zirrhose) oder ≥1,8 (Patienten mit kompensierter Zirrhose) · Hämoglobinwert <10 g/dL · Blutplättchen <90.000 Zellen/mm³ (Patienten ohne Zirrhose) und <50.000 Zellen/mm³ (Patienten mit kompensierter Zirrhose) <p><u>Studienabbruchgründe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bestätigte Zunahme der HCV-RNA-Konzentration (definiert als zwei |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | <p>aufeinanderfolgende HCV-RNA-Messungen $>1 \log_{10}$ IU/mL über dem Nadir) zu jedem Zeitpunkt der Behandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bestätigte HCV-RNA-Konzentration ≥ 100 IU/mL (definiert als zwei aufeinanderfolgende HCV-RNA-Messungen mit Konzentrationen ≥ 100 IU/mL) nach Erreichen einer HCV RNA $< \text{LLOQ}$ während der Behandlung |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | AbbVie GK., Japan |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p>Patienten erhielten ABT-493/ABT-530 (300 mg/120 mg) QD für 8 oder 12 Wochen oder OBV/PTV/r (25 mg/150 mg/100 mg) QD für 12 Wochen.</p> <p>Es gibt eine Nachbeobachtungsphase von 24 Wochen nach der letzten Einnahme der Studienmedikation.</p> |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p><u>Primäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Beurteilung der Wirksamkeit einer Behandlung mit 8 Wochen ABT-493/ABT-530 verglichen mit 12 Wochen OBV/PTV/r bei HCV-GT1-infizierten japanischen Erwachsenen ohne Zirrhose - Beurteilung der Sicherheit der Behandlung mit 8 Wochen ABT-493/ABT-530 verglichen mit 12 Wochen OBV/PTV/r bei HCV-GT1-infizierten japanischen Erwachsenen ohne Zirrhose und ohne Y93H-Polymorphismen <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten ohne Zirrhose, die mit ABT-493/ABT-530 SVR₁₂ erreichen - Anteil der Patienten jeder Subpopulation in Substudie 2 (Patienten mit Zirrhose mit GT1 oder GT2, DAA-vorbehandelte oder GT3-, 4-, 5- oder 6-infizierte Patienten und Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung), die SVR₁₂ erreichen - Anteil der Patienten mit virologischem Versagen während der Behandlung - Anteil der Patienten mit Rückfall in der Nachbeobachtungsphase <p>Weitere Zielkriterien waren die Bestimmung der Pharmakokinetik und das Auftreten und Fortbestehen von Virusvarianten während dieser Behandlung.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Keine Änderungen nach Studienbeginn |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Es war geplant, eine Gesamtzahl von 245 Patienten in diese Studie aufzunehmen. Der primäre Endpunkt von SVR ₁₂ wurde zwischen Arm A und B (Substudie 1) gemessen bei Patienten ohne Y93H-Polymorphismen zum Screeningzeitpunkt. Mit 120 Patienten im 8-wöchigen Arm A und 50 Patienten im aktiven Kontrollarm B und der Annahme, dass 97% der Patienten in Arm A und 99% der Patienten in Arm B SVR ₁₂ erreichen würden, hat diese Studie >80% Power, um die Nichtunterlegenheit in SVR ₁₂ des 8-wöchigen Behandlungsarm gegenüber dem aktiven Kontrollarm zu demonstrieren (das heißt ein unteres zweiseitiges 95%-Vertrauensniveau für die Differenz über der Nichtunterlegenheitsmarge von -10%) |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Interimanalyse 12 Wochen nach Behandlungsende |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | IRT |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Stratifizierung nach IFN-Vorbehandlung und HCV-RNA-Viruslast zum Screeningzeitpunkt. |
| 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 | Allen Patienten wurde beim Screening mit Hilfe eines IRT eine individuelle Patientenummer zugeordnet. Für die Aufnahme der Patienten in die Studie benutzte der jeweilige Standort das IRT-System, um eine individuelle Randomisierungsnummer zu erhalten. Diese wurde nur von AbbVie genutzt, um die Behandlungszuordnung in die Datenbank zu laden. Die Randomisierungsnummern wurden nach computergenerierten Plänen zugeteilt, die vor Beginn der Studie von AbbVies Statistik-Abteilung vorgenommen wurde. Etwa 170 Patienten mit HCV-GT1-Infektion, die alle Einschlusskriterien erfüllten und ohne Zirrhose waren, wurden zu Arm A oder B zugeteilt und nach NS5A, Y93H, IFN-Vorbehandlung und HCV-RNA-Konzentration zum Zeitpunkt des Screenings stratifiziert. Patienten ohne Y93H wurden im Zuteilungsverhältnis 2:1 zu Arm A (100 Patienten) und B (50 Patienten) zugeteilt, |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | während Patienten mit Y93H nur zu Arm A (etwa 20 Patienten) zugeteilt wurden. Etwa 70 Patienten, die alle Einschlusskriterien und die Kriterien für Substudie 2 erfüllten, wurden Arm C zugeteilt. Etwa 5 HCV-GT1- oder GT2-infizierte Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und ohne Zirrhose wurden in Arm D aufgenommen. |
| 10 | Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Randomisierungsliste: Statistik-Abteilung AbbVie Zuordnung: 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? | a) nein b) nein c) nein |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Nicht beabsichtigt |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | <u>Analysepopulationen:</u> - <u>ITT-Population:</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studiendosis erhalten hatten, werden in die ITT-Population eingeschlossen. Die Daten der ITT-Population werden nach Behandlungsarm dargestellt. Die Wirksamkeitsanalysen werden mit der ITT-Population durchgeführt. - <u>ITT-PS:</u> Die primäre Wirksamkeitsanalyse der Substudie 1 wird mit der ITT-Teilmenge der Patienten ohne Y93H Variante beim Screening durchgeführt - <u>m-ITT:</u> Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts der Substudie 1 werden mit modifizierten ITT-Populationen durchgeführt: mITT-PS unter Ausschluss von Patienten, die keinen GT1 haben laut Zentrallabor oder phylogenetischer Analyse (mITT-PS-GT) mITT-PS-GT, unter Ausschluss von Patienten, die aus anderen Gründen als virologischem Versagen kein SVR ₁₂ erreicht haben (mITT-PS- |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>GT-VF).</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Safety Population</u>: Alle Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhielten, werden eingeschlossen (ITT-Population und Safety Population sind gleich in dieser Studie). <p>Sicherheitsanalysen und demographische Analysen werden mit dieser Population durchgeführt und nach Behandlungsarm dargestellt.</p> <p>Die primären Analysen werden durchgeführt, nachdem alle Patienten die 12. Visite in Nachbeobachtungswoche 12 beendet hatten oder die Studie vorzeitig abgebrochen hatten. Die Datenbank für die primäre Analyse wird geschlossen, nachdem die Datenbereinigung durchgeführt wurde.</p> <p>Die finale Analyse wird durchgeführt, wenn alle Patienten Woche 24 der Nachbeobachtungsvisite erreicht hatten oder früher von der Studie ausschieden. Daten nach der primären Analyse werden zu einer neuen Version der Datenbank hinzugefügt, die zum Ende der Studie bereinigt und geschlossen wird.</p> <p>SAS[®] für das UNIX Betriebssystem wird für alle Analysen verwendet. Alle statistischen Tests und KI sind zweiseitig mit einem α-Level von 0,05. Deskriptive Statistiken werden durchgeführt, beispielsweise die Anzahl der Beobachtungen, SD für kontinuierliche Variablen und Anzahl und Anteil für diskrete Variablen.</p> <p>Demographische und Baseline-Charakteristika werden für alle Patienten in der ITT-Population nach Behandlungsarm zusammengefasst und in der ITT-PS Population für die Substudie 1.</p> <p>Zusammenfassende Statistiken (N, Mittelwert, Median, SD und Range) werden für kontinuierliche Variablen (wie Alter) und Anzahl und Anteil für kategoriale Variablen (wie Rasse) präsentiert. Behandlungsarme werden mit einem Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen und mit einer einfachen ANOVA mit Behandlungsarm als Faktor für die kontinuierliche Variable verglichen.</p> <p>Studienmedikations-Exposition und Compliance werden zusammengefasst. Die Compliance der Behandlung wurde berechnet als Anzahl der Tabletten relativ zur Gesamtzahl der Tabletten, die genommen</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>werden sollten. Ein Patient erfüllt dies, wenn er zwischen 80% und 120% Anteil hat. Für jeden Patienten wurde die Compliance berechnet und mit Mittelwert, Median, SD, Minimal- und Maximalwert. Der Anteil der Patienten mit Compliance wird für jeden Behandlungsarm zusammengefasst</p> <p><u>Wirksamkeitsanalyse:</u></p> <p>Virologisches Ansprechen wird gemessen als Plasma HCV-RNA-Konzentration in IU/mL zu verschiedenen Zeitpunkten von Tag 1 bis 24 Wochen nach Abschluss der Behandlung.</p> <p>Die primäre Wirksamkeitsvariable ist SVR₁₂ (HCV RNA <LLOQ 12 Wochen nach der letzten aktuellen Studiendosis)</p> <p>Die sekundären Wirksamkeitsvariablen sind virologisches Versagen während der Behandlung und Rückfall nach Behandlungsende.</p> <p>Plasma HCV-RNA-Konzentration werden für jede Probe bestimmt, die mit Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0 vom zentralen Labor gesammelt wird.</p> <p>Für den primären Wirksamkeitsendpunkt in Substudie 1 wird, um die Nichtunterlegenheit der SVR₁₂ Raten des 8-wöchigen Regimes (Arm A) verglichen mit dem 12-wöchigen (Arm B) zu zeigen, der Anteil der Patienten, die SVR₁₂ erreichten, für jeden Arm berechnet. Ein zweiseitiges 95% KI für die Differenz der SVR₁₂ Raten (Arm A minus Arm B) wird mit der normalen Approximation mit binomialer Verteilung berechnet. Alle Patienten der ITT-PS Population werden verwendet. Wenn die untere Grenze des KI für die Differenz über der Nichtunterlegenheitsmarge von -10% war, dann ist die Nichtunterlegenheit von 8 Wochen ABT-493/ABT-530 zu 12 Wochen OBV/PTV/r bestätigt.</p> <p>Für die sekundären Endpunkte werden der Anteil der Patienten, die in Arm A in der ITT-Population SVR₁₂ erreichten, der Anteil der Patienten für jede Subpopulation in Substudie 2, die SVR₁₂ erreichten, Anteil der Patienten mit virologischem Versagen während der Behandlung und Anteil der Patienten mit einem Rückfall nach Behandlungsende zusammengefasst mit 95% KI und wo anwendbar, mit normaler Approximation mit binomialer Verteilung oder der Wilson Score Methode.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p><u>Resistenzanalyse:</u></p> <p>Für alle Patienten werden die Varianten an den charakteristischen Aminosäurepositionen zu Baseline, identifiziert durch Sequenzierung (population oder deep sequencing), bestimmt und mit der prototypischen Referenzsequenz verglichen.</p> <p>Die folgende Resistenzinformation werden analysiert bei Patienten, die aktive Studienmedikation erhalten und SVR₁₂ nicht erreichen und die eine Postbaseline-Probe mit HCV RNA ≥ 1.000 IU/mL hatten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aminosäure Varianten in den verfügbaren Postbaseline-Blutproben identifiziert durch Population oder Genom-Sequenzierung und im Vergleich zur Baseline-Sequenz - Aminosäure Varianten in den verfügbaren Postbaseline-Blutproben an den charakteristischen resistenzassoziierten Positionen Aminosäurepositionen zur Baseline, identifiziert durch Population oder Genom-Sequenzierung und im Vergleich zur passenden prototypischen Referenzsequenz - Das Fortbestehen der viralen Resistenz durch NGS <p>Die folgenden Resistenzinformationen werden in allen Baseline-Proben der Patienten analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Auftreten von Varianten an den charakteristischen Aminosäurepositionen zur Baseline identifiziert durch NGS im Vergleich zur passenden Subtyp-spezifischen prototypischen Referenzsequenz - Ein Vergleich der SVR Raten von Patienten mit und ohne Baseline Varianten. Für Patienten mit virologischem Versagen werden die Varianten zu Postbaseline-Zeitpunkten durch NGS identifiziert und verglichen mit der betreffenden Baseline-Sequenz und zur Subtyp-spezifischen Referenzsequenz <p><u>Pharmakokinetik:</u></p> <p>Individuelle Plasmakonzentrationen von ABT-493 und ABT-530, Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir und mögliche Metaboliten werden tabellarisiert und für</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>jeden Patient und jede Gruppe zusammengefasst. Zusammenfassende Statistiken werden für jeden Zeitpunkt und jede Visite berechnet.</p> <p><u>Pharmakogenetik:</u></p> <p>Interleukin 28B Status wird für jeden Patienten bestimmt und analysiert als ein Faktor der für das Ansprechen der Studienmedikation bei einem Patienten beiträgt</p> <p><u>Lebensqualität:</u></p> <p>Die folgenden PRO werden evaluiert: EQ-5D-3L, VAS und FSS.</p> <p>Die Änderung des Mittelwertes von Baseline zu jedem geeigneten Postbaseline-Zeitpunkt im FSS-Gesamtscore, EQ-5D-3L-Indexwert und VAS-Wert werden deskriptiv zu jedem Visitenzeitpunkt zusammengefasst nach Behandlungsarm für die Änderung von Baseline zu jeder Visite. Für jeden der Werte wird die Veränderung des Mittelwertes von Baseline zur finalen Behandlungsvisite und von Baseline zur Nachbeobachtungswoche 12 zwischen den Armen mit einem ANCOVA Modell mit Behandlungsarm als ein Faktor und Baseline-Wert als Kovariate verglichen.</p> <p><u>Sicherheitsanalyse:</u></p> <p>Sicherheit und Verträglichkeit werden als UE (allgemeine, schwere und welche, die zu Beenden der Studie oder Tod führen), physische Untersuchungen, klinische Labortests, und Vitalparameter gemessen.</p> <p>Anzahl und Anteil der Patienten jedes Armes mit therapiebedingten UE werden durch das primäre MedDRA SOC und PT erfasst und zwischen den Armen verglichen mit dem Exakten Test von Fisher. Die Anzahl der Patienten mit TEAE Schweregrad (definiert als jedes Ereignis, das nach Beginn der Studiendosis bis zu 30 Tagen nach der letzten Studienmedikation begann oder sich verschlimmerte) werden auch nach Schweregrad und Bezug zur Studienmedikation tabellarisiert. Patienten, die mehr als ein UE für ein gegebenes MedDRA PT oder SOC zeigten, werden nur einmal mit dem höchsten Schweregrad oder meisten Bezug zur Studienmedikation gezählt.</p> <p>Klinische Laborwerte und Änderungen zur Baseline werden bei jeder Visite nach Arm zusammengefasst. Änderungen des</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>Mittelwertes zur Baseline in Labortests oder Vitalparameter zu jeder Postbaseline-Visite werden zwischen den Armen verglichen mit Kontrasten innerhalb eines ANOVA Modells mit dem Behandlungsarm als Faktor.</p> <p>Anzahl und Anteil der Patienten mit einer Veränderung der Laborparameter von niedrig/normal zu hoch und von hoch zu niedrig/normal im Vergleich zu Baseline bzw. Anzahl der und Anteil an Patienten mit Grad 3 Laborparamatern werden nach Arm zusammengefasst. Abweichungen der Laborwerte (nach Toxizitätsgrad) für jeden Parameter werden mit dem Exakten Test nach Fisher verglichen.</p> <p>Änderungen des Mittelwertes in Vitalparametern von Baseline zu jeder Postbaseline-Visite werden deskriptiv nach Arm zusammengefasst verglichen mit Kontrasten innerhalb eines ANOVA Modells mit dem Behandlungsarm als Faktor.</p> <p>Häufigkeit und Anteil der Patienten mit Postbaseline-Werten, die prädefinierte Kriterien für potenziell klinisch signifikante Vitalparameterwerte erfüllten, werden zusammengefasst und mit dem Exakten Test nach Fisher verglichen</p> <p><u>HCV-Genotyp:</u> Phylogenetische Analysen werden an allen verfügbaren HCV-Sequenzen aus Baseline-Proben durchgeführt, um den HCV-Subtyp genau zu bestimmen.</p> |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <p>Subgruppenanalysen für SVR nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Y93H-Variante (nur Arm A) - Genotyp und Subtyp - Vorbehandlung - IL28B-Genotyp - Geschlecht - Alter - Rasse - Ethnie - BMI - Baseline HCV-RNA-Level - Baseline HOMA-IR - Baseline-Fibrosestatus - Baseline Thrombozytenzahl - Baseline Albumin - Baseline GGT - Baseline LDL - Baseline APRI |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|--|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> - Baseline FIB-4 - AST/ALT Ratio - Diabetes Vorgeschichte - Blutungserkrankungen Vorgeschichte - Depressions- oder bipolare Störung Vorgeschichte - Kardiovaskuläre Erkrankungen Vorgeschichte - Ehemaliger intravenöser Drogenkonsum - Stabile Opiat-Substitutionstherapie - Compliance zur Studienbehandlung |
| Resultate | | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | Substudie 1: a) 129 vs. 53 b) 129 vs. 52 c) 129 vs. 52 Substudie 2: a) 103 vs. 10 b) 103 vs. 10 c) 103 vs. 10 |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Siehe Flow-Chart |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Erste Beobachtung des ersten Patienten: 22. Februar 2016 Letzte Beobachtung des letzten Patienten (basierend auf finalem Bericht): 09. Februar 2017 |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Endete regulär |
| <p>Abkürzungen: ABT-493: Glecaprevir; ABT-530: Pibrentasvir; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANCOVA: Kovarianzanalyse; ANOVA: Varianzanalyse; APRI: AST-Thrombozyten-Verhältnis-Index; AST: Aspartat-Aminotransferase; BMI: Body Mass Index; CT: Computertomografie; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EQ-5D-3L/-5L: Euro-QoL-5 Dimensions-3 Level/5 Level; FIB-4: Fibrosis-4 Index; FSS: Fatigue Severity Scale; GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; HOMA-IR: Homeostasis Model of Assessment – Insulin Resistance; IFN: Interferon; IL: Interleukin; INR: International Normalized Ratio; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention to treat; ITT-PS: ITT-primäres Subset; Intention to treat; IU: Internationale Einheit; KI: Konfidenzintervall; LDL: Low Density Lipoprotein; LLOQ: Untere Quantifizierbarkeitsgrenze; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mITT: modifizierte ITT; mITT-PS: modifizierte ITT-primäres Subset; mITT-PS-GT: modifizierte ITT-primäres Subset-Genotyp; mITT-PS-GT-VF: modifizierte ITT-primäres Subset-Genotyp-virologisches Versagen; MRT: Magnetresonanztomografie; N: Anzahl der Beobachtungen; NGS: Next-generation Sequencing; NS: Nichtstruktur; OBV/PTV/r: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; PT: Preferred Term; QD: quaque die (einmal täglich); RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; SOC: System Organ Class; SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen; TEAE: unerwünschtes Ereignis während der Behandlung; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p> | | |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-----------------------|------------------|--------------------|
| a: nach CONSORT 2010. | | |

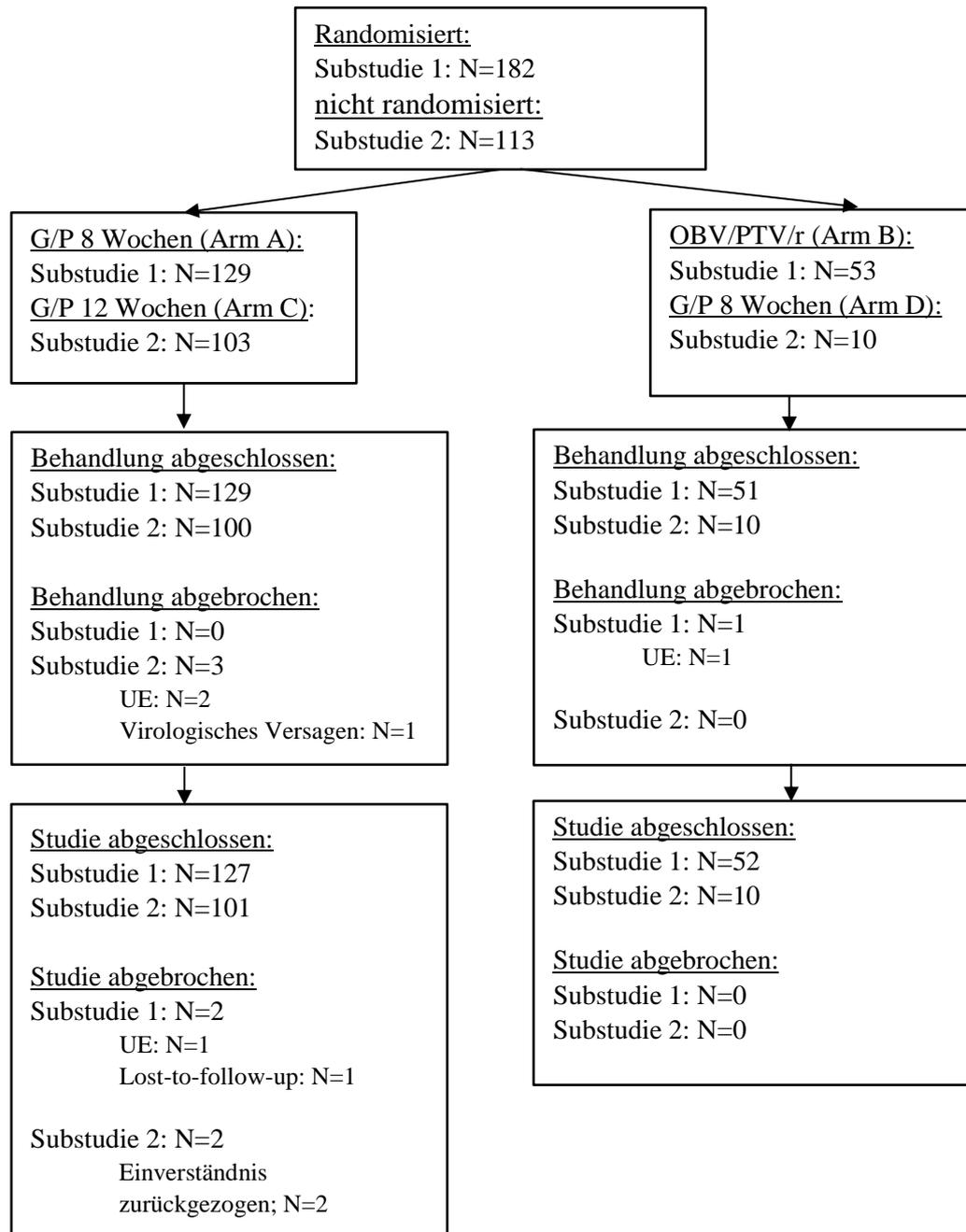


Abbildung 10: Flow-Chart der Studie M15-594 (CERTAIN-I)

Tabelle 4-494 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie M13-590 (ENDURANCE-I)

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|---|---|
| Studienziel | | |
| 2 b | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Eine randomisierte, offene, multizentrische Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von ABT-493/ABT-530 bei Erwachsenen mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1 untersucht. |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Randomisiert, offen, multizentrisch, Zuteilungsverhältnis: 1:1 |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | Amendment 16.12.2015. - Hinzufügen von HIV/HCV-Konifizierten und SOF-vorbehandelten Patienten |
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Männlich oder weiblich, mind. 18 Jahre alt zum Screening-Zeitpunkt (gebärfähige Patientinnen mussten zustimmen, hochwirksame Verhütungsmethoden zu verwenden, nicht heterosexuell aktiv oder abstinert zu sein) - Durch Laborergebnisse beim Screening nachgewiesene HCV-GT1-Infektion - Positive HCV-Antikörper und Plasma-HCV-RNA (virale Belastung ≥ 1.000 IU/mL) zum Screeningzeitpunkt - Chronische HCV-Infektion definiert als: <ul style="list-style-type: none"> · Nachweis von HCV-Antikörpern oder HCV RNA mind. 6 Monate vor dem Screening oder · Leberbiopsie, die mit chronischer HCV-Infektion übereinstimmt oder · Abnormale ALT-Level mindestens 6 Monate vor dem Screening - HCV behandlungsnaiv oder HCV vorbehandelt (Versagen vorheriger IFN oder peg-IFN-Therapie mit oder ohne RBV, oder SOF+RBV mit oder ohne peg-IFN) - Nachweisbar keine Leberzirrhose - Für Patienten mit HIV-1-Koninfektion: <ul style="list-style-type: none"> · Nachgewiesene Testergebnisse für HIV-Antikörper zum Zeitpunkt des Screenings |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> · ART-behandlungsnaiv (und keine Pläne, eine ART zu beginnen während der Studie) oder behandelt mit stabiler und qualifizierter ART seit mindestens 8 Wochen vor dem Screening <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Schwangerschaft, geplante Schwangerschaft oder Stillzeit; männliche Probanden, deren Partnerin schwanger ist oder die eine Schwangerschaft während der Studienzeit plant - Aktueller Alkohol- oder Medikamentenmissbrauch (bis zu 6 Monate vor Verabreichung der Prüfsubstanz), der nach Meinung des Prüfarztes die Studien-Compliance des Patienten potenziell beeinträchtigt - Positive Testergebnisse für Hepatitis B-Oberflächenantigen beim Screening - HCV-Genotyp Test beim Screening indiziert Koinfektion mit mehr als einem HCV-Genotyp - Jegliche andere Lebererkrankungen außer HCV-Infektion - Jegliche Zweifel des Prüfarztes zur Eignung des Patienten, ABT-493/ABT-530 zu erhalten - Schwere, lebensbedrohliche oder anderen signifikante Empfindlichkeiten gegen einen der Inhaltsstoffe der Studienbehandlung - Versagen einer vorherigen Behandlung mit HCV-Protease-Inhibitoren und/oder NS5A-Inhibitoren - Chronische HIV-2-Infektion <p><u>Wichtige Gründe für den Studienabbruch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bestätigte Zunahme der HCV-RNA vom Nadir (definiert als zwei aufeinanderfolgende HCV-RNA-Messungen $>1 \log_{10}$ IU/mL über dem Nadir) zu jedem Zeitpunkt der Behandlung - Bestätigte HCV-RNA ≥ 100 IU/mL (definiert als zwei aufeinanderfolgende HCV RNA ≥ 100 IU/mL) nach Erreichen einer HCV RNA $< \text{LLOQ}$ während der Behandlung - Für HIV-1-Koinfizierte mit stabiler ART: HIV-1-RNA ≥ 200 Kopien/mL bestätigt durch zwei mindestens zwei Wochen auseinanderliegende |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | aufeinanderfolgende Tests bei einem Patienten mit Beschwerden bezüglich der HIV-Therapie |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | AbbVie Inc., International |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <u>Behandlungsarm A:</u> ABT-493/ABT-530 (300 mg/120 mg) QD für 12 Wochen <u>Behandlungsarm B:</u> ABT-493/ABT-530 (300 mg/120 mg) QD für 8 Wochen In der Nachbeobachtungsphase wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, 24 Wochen nach Einnahme der letzten Studienmedikation nachbeobachtet. |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <u>Primäre Zielkriterien:</u> - Nicht-Unterlegenheit der SVR ₁₂ -Raten 12 Wochen nach Behandlungsende bei monoinfizierten HCV-GT1 DAA-naiven Patienten die 12 Wochen mit ABT-493/ABT-530 behandelt wurden im Vergleich zur historischen SVR-Rate durch anerkannte Standardversorgung dieser Patienten mit OBV/PTV/DSV/RBV oder SOF/LDV für 12 Wochen - Die Nicht-Unterlegenheit der SVR ₁₂ nach 12 Wochen Behandlung mit ABT-493/ABT-530 im Vergleich zu 8 Wochen bei monoinfizierten HCV-GT1 DAA-naiven Patienten - Sicherheit von 8 und 12 Wochen Behandlung mit ABT-493/ABT-530 <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> - Bestimmung des Anteils der Patienten mit SVR ₁₂ für monoinfizierten HCV-GT1-Patienten; Anteil der Patienten mit SVR ₁₂ für alle HCV-GT1-Patienten; Anteil der Patienten mit SVR ₁₂ für HCV-GT1 und Koinfektion mit HIV; Anteil der Patienten mit SVR ₁₂ mit HCV-GT1, die mit SOF vorbehandelt waren; Anteil der Patienten mit virologischem Versagen während der Behandlung und Anteil der Patienten mit Rückfall nach Behandlungsende. |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Keine Änderungen nach Studienbeginn |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | <p>Es waren etwa 620 Patienten für die Studie geplant; mindestens 270 monoinfizierte HCV-GT1 DAA-naive Patienten pro Studienarm sollten in die primäre Wirksamkeitsanalyse sein.</p> <p>Mit 270 Patienten im 12-wöchigen Arm A und mit der Annahme, dass 97% der Patienten in Arm A eine SVR₁₂ erreichen würden, würde die Studie >90% Power haben, um die Nichtunterlegenheit des 12-wöchigen Behandlungsarms im Vergleich zur historischen SVR₁₂-Kontrollrate zu zeigen.</p> <p>Für den Vergleich der Nichtunterlegenheit des 8-wöchigen verglichen mit dem 12-wöchigen Arm, basierend auf einer Nichtunterlegenheitsgrenze von -5%, einem zweiseitigen Signifikanzlevel von 0,05 und einer angenommenen SVR₁₂-Rate von 97% pro Arm, würde eine Fallzahl von 270 Patienten pro Arm 90% Power haben, um die Nichtunterlegenheit des 8-wöchigen Arms im Vergleich zum 12-wöchigen Arm zu zeigen.</p> |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Interimanalyse zu 12 Wochen nach EOT, finale Analyse 24 Wochen nach EOT |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | IRT |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Stratifizierung nach Viruslast zu Baseline und HCV-GT1-Subtyp |
| 9 | <p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p> | <p>Allen Patienten wurde beim Screening mit Hilfe eines IRT eine individuelle Patientenummer zugeordnet. Für die Aufnahme der Patienten in die Studie benutzte der jeweilige Standort das IRT-System, um eine individuelle Randomisierungsnummer zu erhalten. Diese wurde nur von AbbVie genutzt, um die Behandlungszuordnung in die Datenbank zu laden. Die Randomisierungsnummern wurden nach computergenerierten Plänen zugeteilt, die vor Beginn der Studie von der AbbVie Statistik Abteilung erstellt wurden.</p> <p>Die 620 Patienten, die alle Einschlusskriterien erfüllten, wurden im Zuteilungsverhältnis 1:1 in einen der beiden Behandlungsarme eingeteilt. Die Randomisierung wurde nach der viralen Belastung beim Screening (< oder ≥6 Mio. IU/mL und nach HCV-GT1-Subtyp (1b oder nicht 1b) vorgenommen.</p> |

| 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? | Randomisierungsliste: AbbVie Statistik Abteilung Zuordnung: 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? | a) nein b) nein c) nein |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | nicht beabsichtigt |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | <p><u>Analysepopulationen:</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studiendosis erhalten hatten, werden in die ITT-Population eingeschlossen, deren Daten nach Behandlungsarm getrennt dargestellt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> - ITT-PS: Teilmenge der monoinfizierten HCV DAA-naiven Patienten der ITT-Population. Die primäre Wirksamkeitsanalyse wird mit dieser Population durchgeführt. - ITT-MS schließt alle Patienten ein, die HCV monoinfiziert sind, auch die DAA-vorbehandelten - Per Protocol Population: ITT-PS-PP schließt alle Patienten aus der ITT-PS ein, mit Ausnahme der Patienten, die die Behandlung vor Woche 8 abbrechen (Behandlungsdauer <52 Tage), mit virologischem Versagen vor Wochen 8 (behandlungsbezogenes virologisches Versagen vor Tag 52), Patienten ohne virologisches Versagen, die keinen HCV-RNA-Wert im SVR₁₂ Visitenfenster oder später haben oder Patienten, die wegen einer Reinfektion SVR₁₂ Nichtansprecher sind. <p>Diese wurde in der primären Analyse für Wirksamkeitsendpunkte und Sensitivitätsanalysen verwendet</p> <ul style="list-style-type: none"> - mITT: Für Sensitivitätsanalysen des primären Wirksamkeitsendpunkts werden – wenn anwendbar – zwei modifizierte ITT-Populationen verwendet: <ul style="list-style-type: none"> · mITT-PS-GT schließt alle Patienten der ITT-PS Population ein, |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>ausgeschlossen Patienten mit anderen Genotypen als GT1</p> <ul style="list-style-type: none"> · mITT-PS-GT-VF schließt alle Patienten nach den Kriterien von mITT-PS-GT ein, ausgeschlossen Patienten, die SVR₁₂ aus anderen Gründen als virologischem Versagen nicht erreichten - Safety Population: Alle Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhielten, werden eingeschlossen (ITT-Population und Safety Population sind gleich in dieser Studie) <p>Die primären Analysen wurden durchgeführt, nachdem alle Patienten die 12. Visite in Nachbeobachtungswoche 12 beendet hatten oder die Studie vorzeitig abgebrochen hatten.</p> <p>Die finale Analyse wird durchgeführt werden, wenn alle eingeschlossenen Patienten die Visite zu Woche 24 der Nachbeobachtung erfüllt haben oder die Studie vorzeitig abgebrochen haben.</p> <p>SAS[®] für das UNIX Betriebssystem wurde für alle Analysen verwendet. Alle statistischen Tests und KI waren zweiseitig, mit einem Alphalevel von 0,05.</p> <p>HCV-RNA-Werte wurden für die Analyse aller SVR-Endpunkte basierend auf definierten Visitenfenstern gesammelt. Um fehlende Werte für die SVR-Analysen zu berechnen, wurde eine „backward imputation method“ verwendet.</p> <p>Demographische und Baseline-Charakteristika wurden nach Behandlungsarm zusammengefasst und für alle Patienten kombiniert.</p> <p>Zusammenfassende Statistiken (N, Mittelwert, Median, SD und Range) wurden für kontinuierliche Variablen (wie Alter) präsentiert.</p> <p><u>Wirksamkeitsanalyse:</u></p> <p>Virologisches Ansprechen wurde gemessen als HCV-RNA-Konzentration im Plasma in IU/mL zu verschiedenen Zeitpunkten von Tag 1 bis 24 Wochen nach Abschluss der Behandlung</p> <p>Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten die SVR₁₂ (HCV RNA <LLOQ 12 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation) erreichten.</p> <p>Weitere primäre Wirksamkeitspunkte waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wirksamkeit der 12-wöchigen |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>Studienbehandlung (Arm A): Untere Grenze des zweiseitigen 95% KI für den Anteil der Patienten in Arm A, die SVR₁₂ erreichen ist größer als 91% in der ITT-PS Population (die ITT-Teilmenge der HCV monoinfizierten DAA-naiven Patienten)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nichtunterlegenheit der 8-wöchigen Studienbehandlung (Arm B) zu Arm A für SVR₁₂ mit einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 5% in der ITT-PS-PP - Nichtunterlegenheit der 8-wöchigen Studienbehandlung (Arm B) zu Arm A für SVR₁₂ mit einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 5% in der ITT-PS <p>(Die Endpunkte sind nach Rang geordnet; um die Typ I Fehlerrate zu kontrollieren, wurde eine festgelegte Reihenfolge des Testverfahrens durchgeführt. Nur wenn Erfolg für den vorherigen Endpunkt nachgewiesen wurde, wurde der darauf folgende getestet.)</p> <p>Sekundäre Endpunkte jenseits des festgelegten Verfahrens waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit SVR₁₂ in der ITT-MS Population (ITT-monoinfizierte HCV-GT1 Patienten) - Anteil der Patienten mit SVR₁₂ in der ITT-Population - Anteil der Patienten mit SVR₁₂ bei Patienten mit HCV-GT1 und HIV-1-Koinfektion - Anteil der Patienten mit SVR₁₂ bei SOF-vorbehandelten HCV-GT1 Patienten - Anteil der Patienten mit virologischem Versagen während der Behandlung (definiert als bestätigte Zunahme >1 log₁₀ IU/mL vom Nadir während der Behandlung, bestätigter HCV RNA ≥100 IU/mL nach HCV RNA <LLOQ während der Behandlung oder HCV RNA ≥LLOQ am Ende der Behandlung mit mindestens 6-wöchiger Behandlung) - Anteil der Patienten mit einem Rückfall nach Behandlungsende (definiert als bestätigte HCV RNA ≥LLOQ zwischen dem Ende der Behandlung und 12 Wochen nach der letzten Studienmedikation bei Patienten, die die Studie wie geplant beendeten mit HCV RNA <LLOQ am Ende der |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Behandlung, ausgeschlossen Patienten, von denen gezeigt wurde, dass sie reinfiziert wurden)</p> <p>Für die Analyse von SVR₁₂ wurde der Anteil der Patienten in jedem Behandlungsarm mit einem zweiseitigen 95% Wilson KI und die Differenz der Raten (Arm B minus Arm A) mit einem zweiseitigen 95% Wilson KI zusammengefasst.</p> <p><u>Resistenzanalyse:</u></p> <p>Sequenzanalyse von HCV-Varianten charakteristischer Aminosäurepositionen in den Proteinen NS3A und NS5A zu Baseline (durch NGS).</p> <p>Folgende Resistenzinformationen wurden bei den Blutproben zu Baseline für alle Patienten unterschieden nach Subtyp, Studienarm und Vortherapie analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HCV-Varianten charakteristischer Aminosäurepositionen verglichen mit der jeweiligen prototypischen Referenzsequenz - Vergleich der SVR₁₂ –Raten der Patienten mit oder ohne Baseline-Varianten <p><u>Pharmakokinetik:</u></p> <p>Plasmakonzentrationen und Werte von pharmakokinetischen Parametern für ABT-493 und ABT-530 wurden erfasst für jeden Patienten und Arm. Zusammenfassende Statistiken wurden für jeden Zeitpunkt und jede Visite berechnet.</p> <p><u>Sicherheitsanalyse:</u></p> <p>Sicherheit und Verträglichkeit wurden als UE, physische Untersuchungen, klinische Labortests, 12-Kanal-EKG und Vitalparameter gemessen.</p> <p>Anzahl und Anteil der Patienten mit therapiebedingten UE (z. B. jegliches Ereignis, das nach Beginn der Studienmedikation oder 30 Tage nach der letzten Studienmedikation begann oder schlechter wurde) wurden durch das primäre SOC MedDRA erfasst und benannt und zwischen den Armen mit dem exakten Test nach Fisher verglichen. Außerdem wurde eine Tabellarisierung der therapiebedingten UE nach Schweregrad (Grad 1-5) und Bezug zur Studienmedikation zur Verfügung gestellt.</p> <p>Änderungen des Mittelwertes von Baseline bis zu jeder Postbaseline-Visite für Labor- oder Vitalparameter wurden</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <p>zusammengefasst und die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen mit Kontrasten innerhalb eines ANOVA analysiert, wie es angemessen war. Auch die Anzahl und der Anteil der Patienten mit Postbaseline-Werten die Toxizitätsgraden entsprechen und die potenziell Hepatotoxizitätskriterien erfüllen, wurde zusammengefasst. Auch Häufigkeit und Anteil der Patienten mit Postbaseline-Werten, die mögliche klinisch signifikante Werte für Vitalparameter erfüllen, wurden zusammengefasst und zwischen den Armen mit Fisher Exakt Test verglichen.</p> <p><u>Subgruppenanalyse:</u> Der Anteil der Patienten mit SVR₁₂ und bestätigter HCV RNA \geqLLOQ zwischen Ende der Behandlung und 12 Wochen nach der letzten Dosis Studienmedikation (bis und einschließlich des letzten Messzeitpunkts), für Patienten mit HCV RNA $<$LLOQ zum finalen Messpunkt, die die Behandlung vollendeten (\geq77 Tage für Arm A und \geq52 Tage für Arm B) (Relapse₁₂) wurde für Subgruppenvariablen wie HCV-GT1 Subtyp, vorherige Behandlung, NS3 und/oder NS5A resistenz-assoziierte Substitutionen zur Baseline und HCV-RNA Konzentration zur Baseline zur Verfügung gestellt.</p> |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <p>Subgruppenanalysen für SVR₁₂ nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Genotyp-1-Subtyp - Vorbehandlung - HCV-Monoinfektion vs. HCV-HIV-Koinfektion - IL28B-Genotyp - Geschlecht - Alter - Rasse - Ethnie - BMI - Baseline HCV-RNA-Level - Baseline HOMA-IR - Baseline-Fibrosestatus - Baseline Thrombozytenzahl - Baseline Albumin - Baseline Kreatinin-Clearance - Baseline eGFR - Geografische Region |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|--|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> - Land - Diabetes Vorgeschichte - Blutungserkrankungen Vorgeschichte - Depressions- oder bipolare Störung Vorgeschichte - Kardiovaskuläre Erkrankungen Vorgeschichte - Metabolisches Syndrom zu Baseline - Intravenöser Drogenkonsum - Stabile Opiat-Substitutionstherapie - Vorliegen von resistenz-assoziierten Varianten zu Baseline - PPI-Medikation - DAA-Compliance |
| Resultate | | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | a) 352 vs. 352 b) 352 vs. 351 c) 351 vs. 351 |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Siehe Flow-Chart |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Erste Beobachtung des ersten Patienten: 21.10.2015 Letzte Beobachtung des letzten Patienten (für die primäre Analyse): 09.09.2016 |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Endete regulär |
| <p>Abkürzungen: ABT-493: Glecaprevir; ABT-530: Pibrentasvir; ALT: Alanin-Aminotransferase; ANOVA: Varianzanalyse; ART: Antiretrovirale Therapie; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; DSV: Dasabuvir; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EKG: Elektrokardiogramm; EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; HOMA-IR: Homeostasis Model of Assessment – Insulin Resistance; IFN: Interferon; IL: Interleukin; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention to treat; ITT-MS: ITT-HCV monoinfizierte Patienten; ITT-PS-PP: ITT-primäres Subset Per Protocol; IU: Internationale Einheit; KI: Konfidenzintervall; LDV: Ledipasvir; LLOQ: Untere Quantifizierbarkeitsgrenze; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mITT: modifizierte ITT; mITT-GT-VS: modifizierte ITT-Genotyp-virologisches Versagen; NGS: Next-generation Sequencing; NS: Nichtstruktur; OBV/PTV/r: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PPI: Protonenpumpeninhibitor; PT: Preferred Term; QD: quaque die (einmal täglich); RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; SOC: System Organ Class; SOF: Sofosbuvir; SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>a: nach CONSORT 2010.</p> | | |

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

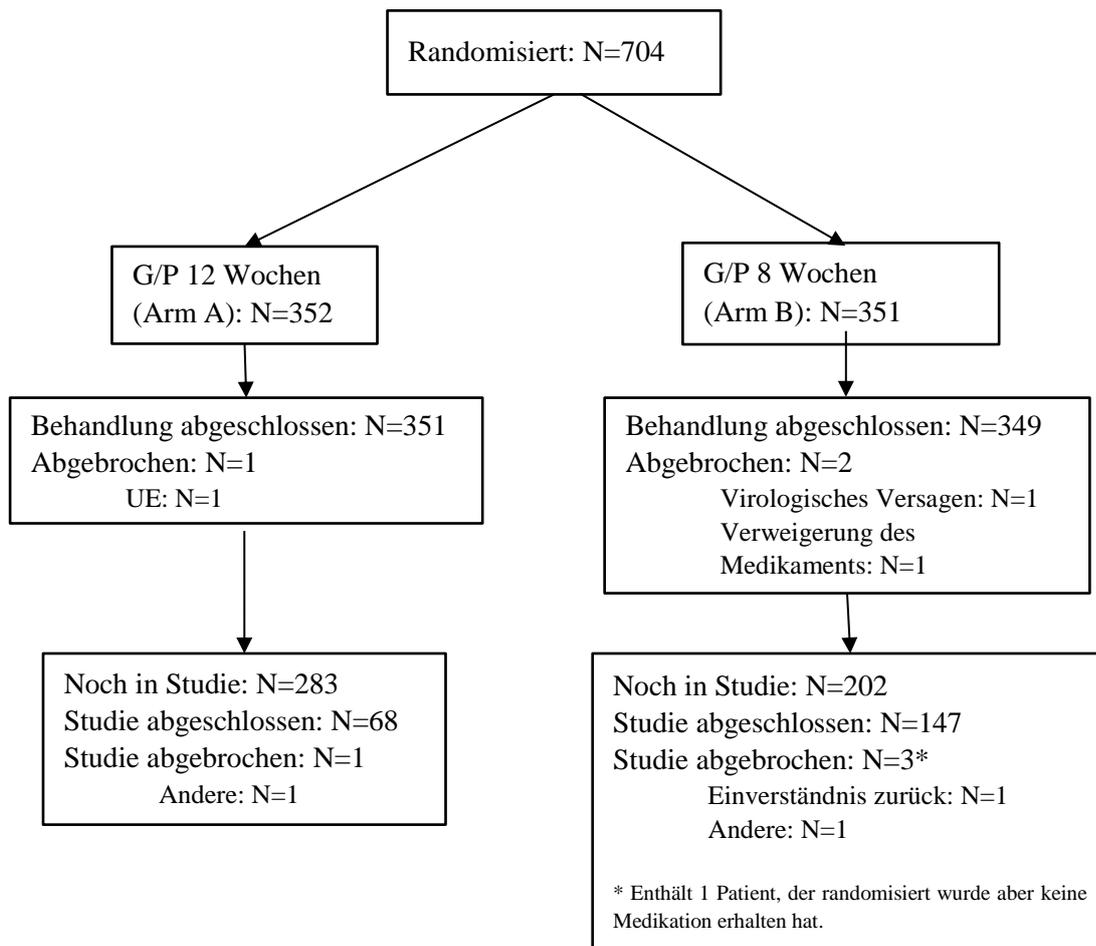


Abbildung 11: Flow-Chart der Studie M13-590 (ENDURANCE-I)

Tabelle 4-495 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie M13-594 (ENDURANCE-III)

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|---|--|
| Studienziel | | |
| 2 b | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte, multizentrische Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von ABT-493/ABT-530 im Vergleich zu SOF+DCV bei therapienaiven Erwachsenen mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp-3 ohne Zirrhose untersucht. |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Randomisiert, offen, multizentrisch, Zuteilungsverhältnis: 2:1 (Arm A : Arm B). Nach Abschluss der Einschreibung in Arm A und Arm B wurden Patienten ohne Randomisierung Arm C zugeteilt. |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | Amendment 1 (global)/28.08.2015: <ul style="list-style-type: none"> - Der Komparator-Arm wurde von SOF 400 mg QD+RBV 1.000 oder 1.200 mg für 24 Wochen auf SOF 400 mg QD+DCV 60 mg QD für 12 Wochen geändert - Erhöhung der Anzahl der einzuschließenden Patienten von 300 auf etwa 345 - Revision der Einschlusskriterien Nr. 2 und 3 (Geburtenkontrolle bei gebärfähigen weiblichen Studienteilnehmern) Amendment 2 (global)/01.10.2015: <ul style="list-style-type: none"> - Die primäre Analysepopulation für den Vergleich der Arme wurde von der Per-Protocol-Population zur ITT-Population geändert - Aktualisierung der Einschlusskriterien Nr. 2 und 3 (Geburtenkontrolle bei gebärfähigen weiblichen Studienteilnehmern) Amendment 3 (global)/09.10.2015: <ul style="list-style-type: none"> - Aktualisierung des Einschlusskriteriums Nr. 2 (weibliche Studienteilnehmer in Arm B). Amendment 4 (global)/29.01.2016: <ul style="list-style-type: none"> - Ergänzung eines 8-wöchigen ABT-493/ABT-530 Behandlungsarms. - Ergänzung weiterer primärer Wirksamkeitsanalysen. - Änderung der Stichprobengröße durch Ergänzung des 8-wöchigen |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | Behandlungsarms. Amendment 4.01 (Schweden)/25.02.2016: - Ergänzung eines 8-wöchigen ABT-493/ABT-530 Behandlungsarms. |
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <u>Einschlusskriterien:</u> - Männlich oder weiblich, mind. 18 Jahre alt zum Screening-Zeitpunkt (gebärfähige Patientinnen mussten zustimmen, hochwirksame Verhütungsmethoden zu verwenden, nicht heterosexuell aktiv oder abstinenter zu sein) - Durch Laborergebnisse beim Screening nachgewiesene HCV-GT3-Infektion - Chronische HCV-Infektion definiert als: · Nachweis von HCV-Antikörpern oder HCV RNA mind. 6 Monate vor dem Screening oder · Leberbiopsie, die mit chronischer HCV-Infektion übereinstimmt oder · Abnormale ALT-Level mindestens 6 Monate vor dem Screening - HCV behandlungsnaiv - Nachweisbar keine Leberzirrhose <u>Ausschlusskriterien:</u> - Schwangerschaft, geplante Schwangerschaft oder Stillzeit; männliche Probanden, deren Partnerin schwanger ist oder die eine Schwangerschaft während der Studienzeit plant - Aktueller Alkohol- oder Medikamentenmissbrauch (bis zu 6 Monate vor Verabreichung der Prüfsubstanz), der nach Meinung des Prüfarztes die Studien-Compliance des Patienten potenziell beeinträchtigt - Positive Testergebnisse für Hepatitis B-Oberflächenantigen beim Screening - HCV-Genotyp-Test beim Screening zeigt Koinfektion mit mehr als einem HCV-Genotyp - Jegliche andere Lebererkrankungen außer HCV-Infektion - Jegliche Zweifel des Prüfarztes zur Eignung des Patienten, ABT-493/ABT-530 zu erhalten - Schwere, lebensbedrohliche oder andere signifikante Empfindlichkeiten gegen |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <p>einen der Inhaltsstoffe der Studienbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jegliche vorangegangene Therapie für die HCV-Infektion <p><u>Wichtige Gründe für den Studienabbruch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bestätigte Zunahme der HCV RNA vom Nadir (definiert als zwei aufeinanderfolgende HCV-RNA-Messungen $>1 \log_{10}$ IU/mL über dem Nadir) zu jedem Zeitpunkt der Behandlung - Bestätigte HCV RNA ≥ 100 IU/mL (definiert als zwei aufeinanderfolgende HCV RNA ≥ 100 IU/mL) nach dem HCV RNA $< \text{LLOQ}$ während der Behandlung |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | AbbVie Inc., International |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p><u>Behandlungsarm A:</u> ABT-493/ABT-530 (300 mg/120 mg) QD für 12 Wochen</p> <p><u>Behandlungsarm B:</u> SOF (400 mg QD)+DCV (60 mg QD) für 12 Wochen</p> <p><u>Behandlungsarm C:</u> ABT-493/ABT-530 (300 mg/120 mg) QD für 8 Wochen</p> <p>Die geplante Länge der Studie war 32 Wochen für Arm C und 36 Wochen für Arm A und B.</p> |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p><u>Primäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Nicht-Unterlegenheit des Anteils der Patienten mit SVR₁₂-Raten nach 12 Wochen nach der letzten Dosis ABT-493/ABT-530 im Vergleich mit SOF+DCV - Nicht-Unterlegenheit von 8 Wochen Behandlung ABT-493/ABT-530 - Sicherheit von ABT-493/ABT-530 im Vergleich zu SOF+DCV <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Überlegenheit von 12 Wochen Behandlung mit ABT-493/ABT-530 im Vergleich zu SOF+DCV, basierend auf SVR₁₂ - Anzahl der Patienten mit virologischem Versagen während der Behandlung - Anzahl der Patienten mit Rückfall nach Behandlungsende |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | Weitere Zielkriterien waren die Bestimmung der Pharmakokinetik und das Auftreten und Fortbestehen von Virusvarianten während dieser Behandlung. |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Keine Änderungen nach Studienbeginn |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | <p>Es waren etwa 460 Patienten für die Studie geplant; mindestens 230 in Arm A, 115 jeweils in Arm B und C. Mit dieser Anzahl hat die Studie 90% Power, um die Nichtunterlegenheit gegenüber dem Behandlungsstandard (SOF+DCV) mit einem niedrigeren Vertrauensniveau innerhalb einer SVR₁₂-Rate >92% oder einem niedrigeren Vertrauensniveau für die Differenz zwischen den Armen (Arm A - Arm B) mit SVR₁₂-Raten >-6% (mit der Annahme, dass die SVR₁₂-Rate in beiden Armen 97% beträgt) zu zeigen. In Arm C hatte die Studie damit etwa 80% Power, um die Nichtunterlegenheit der 8-wöchigen Behandlung unter denselben Annahmen zu zeigen.</p> <p>Die 92%-Schwelle, die für den Vergleich der Arme verwendet wurde, wurde durch die 6% Nichtunterlegenheitsmarge zur SVR-Rate in der ALLY-3 Studie gebildet. Bei therapienaiven HCV-GT3-Patienten ohne Zirrhose erreichten 80/82 (97,6%) SVR, was eine Schwelle von 92% (97,6% – 6%=91,6%) ergibt.</p> |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | - |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | IRT |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Es wurden keine Variablen zur Stratifizierung der Randomisierung verwendet. |
| 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 | Allen Patienten wurde beim Screening mit Hilfe eines IRT eine individuelle Patientenummer zugeordnet. Für die Aufnahme der Patienten in die Studie benutzte der jeweilige Standort das IRT-System, um eine individuelle Randomisierungsnummer zu erhalten. Diese wurde nur von AbbVie genutzt, um die Behandlungszuordnung in die Datenbank zu laden. Die Randomisierungsnummern wurden nach computergenerierten Plänen zugeteilt, die vor Beginn der Studie von der AbbVie Statistik Abteilung vorgenommen |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <p>wurde.</p> <p>Zu Beginn der Studie wurden die Patienten, die alle Einschlusskriterien erfüllten, im Zuteilungsverhältnis 2:1 in Arm A oder B zugeteilt. Aufgrund von positiven Ergebnisse einer Phase-II-Studie wurde Arm C der Studie hinzugefügt. Diese Zuteilung wurde nicht randomisiert.</p> |
| 10 | <p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p> | <p>Randomisierungsliste: AbbVie Statistik Abteilung</p> <p>Zuordnung: IRT</p> |
| 11 | Verblindung | Es fand keine Verblindung statt (offen). |
| 11a | <p>Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?</p> | <p>a) nein</p> <p>b) nein</p> <p>c) nein</p> |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | nicht beabsichtigt |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | <p><u>Analysepopulationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>ITT-Population:</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, werden in die ITT-Population eingeschlossen. Alle Wirksamkeitsanalysen werden mit der ITT-Population durchgeführt. - <u>m-ITT:</u> Sensitivitätsanalysen zu SVR₁₂ werden mit modifizierten ITT-Populationen durchgeführt: exklusive Patienten, die nach phylogenetischer Analyse keine HCV-GT3-Infektion haben (mITT-GT) und exklusive Patienten, die keine SVR₁₂ aus anderen Gründen als virologischem Versagen erreichten (mITT-GT-VF). - <u>Per Protocol Population:</u> Die primäre Wirksamkeitsanalyse wird auch in der PP-Population durchgeführt werden. Diese schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Studiendosis erhalten haben, ausgeschlossen die Patienten, die keinen HCV-RNA-Wert im SVR₁₂-Visitenfenster (Patienten ohne SVR₁₂ aus anderen Gründen als virologischer Versagen) oder später hatten oder wenn die Patienten einen Nachweis von Re-Infektion zeigten. In der PP-Population werden die Patienten unter der |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>Behandlung analysiert, die sie aktuell erhalten.</p> <p>- <u>Safety Population</u>: Alle Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhielten, werden eingeschlossen (ITT-Population und Safety Population sind gleich in dieser Studie)</p> <p>Die primären Analysen wurden durchgeführt, nachdem alle Patienten die 12. Visite in Nachbeobachtungswoche 12 beendet oder die Studie vorzeitig abgebrochen hatten.</p> <p>Die Datenbank für die primäre Analyse wurde geschlossen nachdem die Datenbereinigung durchgeführt wurde. Die finale Analyse wird durchgeführt werden, wenn alle Patienten die Nachbeobachtungsvisite in Woche 24 beendet haben. Daten nach der primären Analyse werden in einer neuen Version der Datenbank gespeichert.</p> <p>SAS[®] für das UNIX Betriebssystem wurde für alle Analysen verwendet.</p> <p>Wirksamkeit, Sicherheit und demographische Analysen wurden bei allen Patienten gemacht, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.</p> <p>HCV-RNA-Werte wurden für die Analyse aller SVR-Endpunkte basierend auf definierten Visitenfenstern gesammelt. Um fehlende Werte für die SVR-Analysen zu berechnen, wurde eine „backward imputation method“ verwendet.</p> <p>Demographische und Baseline-Charakteristika wurden nach Behandlungsarm zusammengefasst und für alle Patienten kombiniert.</p> <p>Zusammenfassende Statistiken (N, Mittelwert, Median, SD und Range) wurden für kontinuierliche Variablen (wie Rasse) präsentiert.</p> <p><u>Wirksamkeitsanalyse:</u></p> <p>Virologisches Ansprechen wurde gemessen als Plasma HCV-RNA-Konzentration in IU/mL zu verschiedenen Zeitpunkten von Tag 1 über 24 Wochen bis zum Abschluss der Behandlung</p> <p>Primärer Endpunkt war der Anteil der Patienten die SVR₁₂ (HCV RNA <LLOQ 12 Wochen nach der letzten aktuellen Dosierung der Studienmedikation) erreichten.</p> <p>Der Anteil der Patienten, die in der ITT</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>Population SVR₁₂ erreichten wurde für jeden Arm berechnet und zweiseitige KI für die SVR₁₂-Raten innerhalb des Arms und um die Differenzen der SVR₁₂-Raten zu berechnen (Arm A - Arm B und Arm C - Arm A) wurde normale Approximation mit binomialer Verteilung verwendet.</p> <p>Nichtunterlegenheit in der SVR₁₂-Rate des 12-wöchigen Regime (Arm A) im Vergleich zum Behandlungsstandard (SOF+DCV) wurde gezeigt, wenn die niedrigere Grenze des KI für die Differenz über der Nichtunterlegenheitsmarge von -6% war oder wenn die niedrigere Grenze des KI für die SVR₁₂-Rate innerhalb von Arm A >92% war. Nichtunterlegenheit von Arm C zu Arm A war ähnlich definiert. Ein Hochberg-Verfahren wurde verwendet, um die Multiplizität innerhalb der ersten und zweiten primären Wirksamkeitszielkriterien zu kontrollieren. Um die primären Vergleiche zu unterstützen, wurden die Analysen auch in der PP-Population durchgeführt.</p> <p>Weitere primäre Wirksamkeitspunkte waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit virologischem Versagen während der Behandlung (definiert als bestätigte Zunahme >1 log₁₀ IU/mL vom Nadir während der Behandlung, bestätigte HCV RNA ≥100 IU/mL nach HCV RNA <LLOQ während der Behandlung oder HCV RNA ≥LLOQ am Ende der Behandlung mit mindestens 6 Wochen Behandlung) - Anteil der Patienten mit einem Rückfall nach der Behandlungszeit (definiert als bestätigte HCV RNA ≥LLOQ zwischen dem Ende der Behandlung und 12 Wochen nach der letzten Studienmedikation bei Patienten, die die Studie wie geplant beendeten mit HCV RNA <LLOQ am Ende der Behandlung, ausgeschlossen Patienten, von denen gezeigt wurde, dass sie reinfiziert wurden) <p>Überlegenheit von Arm A über Arm B wurde gezeigt, wenn die untere Grenze des KI für die Differenz der SVR₁₂-Raten zwischen den Armen (Arm A - Arm B) über 0% war.</p> <p>Der Anteil der Patienten mit virologischem Versagen während der Behandlung und Rückfall nach Behandlungsende wurde für jeden Arm und die Differenz der Arme zusammengefasst mit einem zweiseitigen 95%-KI. Wilson-Konfidenzintervall wurden</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>für die Zusammenfassungen innerhalb und zwischen den Armen benutzt, sofern nicht anders spezifiziert.</p> <p>Diese Endpunkte waren kein Teil der Testprozedur, da keine Hypothese getestet wurde.</p> <p><u>Resistenzanalyse:</u></p> <p>Für alle Patienten, die eine Studienmedikation erhalten hatten und Blutproben verfügbar waren, wurden die Varianten (NS3 und NS5A für Arm A und B; nur NS5A für Arm B) an charakteristischen Aminosäurepositionen identifiziert mit NGS zu Baseline verglichen mit der jeweiligen prototypischen Referenzsequenz.</p> <p>Die folgende Resistenzinformation wurde analysiert bei Patienten, die SVR₁₂ nicht erreichten und die eine Postbaseline-Probe mit HCV RNA ≥ 1.000 IU/mL hatten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aminosäure-Varianten in den verfügbaren Postbaseline-Blutproben identifiziert durch NGS und verglichen mit der Baseline-Sequenz - Aminosäure Varianten in den verfügbaren Postbaseline-Blutproben an signifikanten Positionen identifiziert durch NGS und im Vergleich zur jeweiligen prototypischen Referenzsequenz - Das Fortbestehen der viralen HCV-Resistenz durch NGS in Arm A und C <p>Folgende Resistenzinformationen wurden anhand der Baseline-Proben analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prävalenz von Polymorphismen an charakteristischen Aminosäure-Positionen oder einem Key-Subset von Aminosäure-Positionen zu Baseline, identifiziert durch Sequenzierung (population sequencing oder NGS) wurde verglichen zur jeweiligen Subtyp-spezifischen prototypischen Referenzsequenz - Ein Vergleich der SVR₁₂-Raten der Patienten mit oder ohne Baseline Polymorphismen wurde durchgeführt. <p><u>Pharmakokinetik:</u></p> <p>Plasmakonzentrationen für ABT-493, ABT-530, SOF, GS-331007 und DCV wurden erfasst für jeden Patienten und jede Gruppe. Zusammenfassende Statistiken wurden für jeden Zeitpunkt und jede Visite errechnet.</p> <p><u>Sicherheitsanalyse:</u></p> <p>Sicherheit und Verträglichkeit wurden als</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <p>UE, physische Untersuchungen, klinische Labortests, 12-Kanal-EKG und Vitalparameter gemessen.</p> <p>Anzahl und Anteil der Patienten mit therapiebedingten UE (z. B. jegliches Ereignis, das nach Beginn der Studienmedikation oder bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikation begann oder schlechter wurde) wurden durch das primäre MedDRA SOC und PT erfasst und benannt und zwischen den Armen mit dem exakten Test nach Fisher verglichen. Außerdem wurde eine Tabellarisierung der therapiebedingten UE nach Schweregrad (Grad 1-5) und Bezug zur Studienmedikation zur Verfügung gestellt. Änderungen des Mittelwertes von der Baseline in Labortests oder Vitalparameter zu jeder Postbaseline-Visite wurden nach Arm zusammengefasst. Auch die Anzahl und der Anteil der Patienten mit Postbaseline-Werten die Toxizitätsgraden entsprechen und die potenziell Hepatotoxizitätskriterien erfüllen, wurde zusammengefasst. Auch Häufigkeit und Anteil der Patienten mit Postbaseline-Werten, die mögliche klinisch signifikante Werte für Vitalparameter erfüllen, wurden zusammengefasst.</p> <p><u>HCV-Genotyp:</u> Phylogenetische Analysen wurden an allen verfügbaren HCV-Sequenzen aus Baseline-Proben durchgeführt, um den HCV-Subtyp genau zu bestimmen.</p> |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <p>Subgruppenanalysen für SVR nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HCV-Genotyp und Subtyp - IL28B-Genotyp - Geschlecht - Alter - Rasse - Ethnie - Baseline BMI - Baseline HCV-RNA-Level - Baseline HOMA-IR - Baseline-Fibrosestatus - Baseline Thrombozytenzahl - Baseline Albumin - Baseline Kreatinin-Clearance - Baseline eGFR - Geografische Region |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|--|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> - Land - Diabetes Vorgeschichte - Blutungserkrankungen Vorgeschichte - Depressions- oder bipolare Störung Vorgeschichte - Kardiovaskuläre Erkrankungen Vorgeschichte - Metabolisches Syndrom zu Baseline - Intravenöser Drogenkonsum - Stabile Opiat-Substitutionstherapie - Vorliegen von resistenz-assoziierten Varianten zu Baseline - PPI-Medikation - DAA-Compliance • |
| Resultate | | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | a) 233 vs. 116 vs. 157 b) 233 vs. 115 vs. 157 c) 233 vs. 115 vs. 157 |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Siehe Flow-Chart |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Erste Beobachtung des ersten Patienten: 01.12.2015 Letzte Beobachtung des letzten Patienten (für die primäre Analyse): 24.10.2016 |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Endete regulär |
| <p>Abkürzungen: ABT-493: Glecaprevir; ABT-530: Pibrentasvir; ALT: Alanin-Aminotransferase; BMI: Body-Mass-Index; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; DCV: Daclatasvir; DSV: Dasabuvir; EKG: Elektrokardiogramm; EBR: Elbasvir; GT: Genotyp; GZR: Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; IFN: Interferon; IL: Interleukin; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention to treat; IU: Internationale Einheit; KI: Konfidenzintervall; LDV: Ledipasvir; LLOQ: Untere Quantifizierbarkeitsgrenze; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mITT: modifizierte ITT; mITT-GT-VS: Modifizierte ITT-Genotyp-virologisches Versagen; N: Anzahl Patienten in der Analyse; NGS: Next-generation Sequencing; NS: Nichtstruktur; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PI: Proteaseinhibitor; PP: Per Protocol; PPI: Protonenpumpen-Inhibitoren; PT: Preferred Term; PTV: Paritaprevir; QD: quaque die (einmal täglich); RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; SMV: Simeprevir; SOC: System Organ Class; SOF: Sofosbuvir; SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>a: nach CONSORT 2010.</p> | | |

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

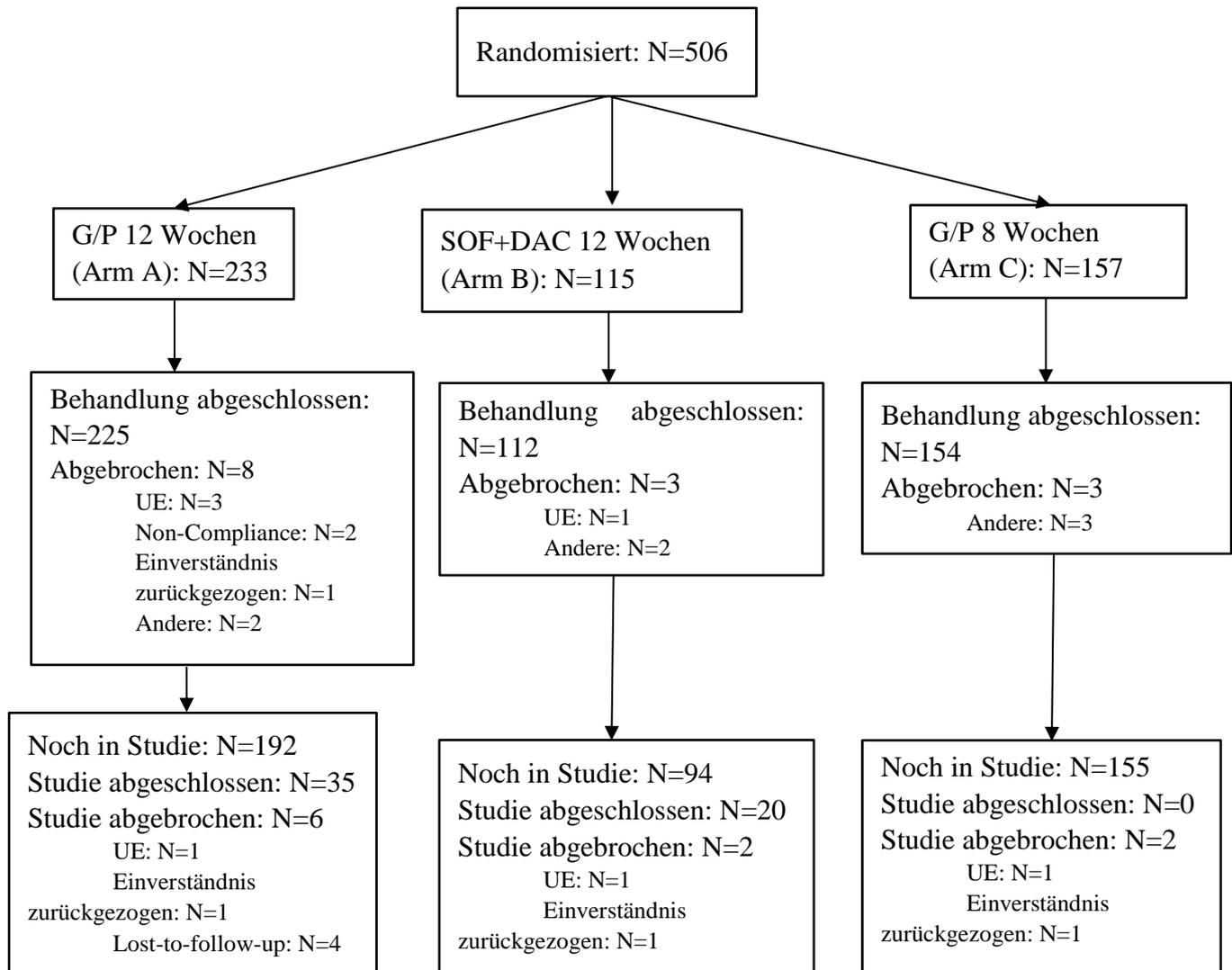


Abbildung 12: Flow-Chart der Studie M13-594 (ENDURANCE-III)

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <p>Karzinoms signifikant reduzieren.</p> <p>Therapien für HCV mit IFN-freiem DAA-Regime (wie LDV/SOF, SOF, SMV, DCV, OBV/PTV/r+DSV; EBR/GZR) sind nicht bei allen HCV-Genotypen und Subpopulationen gleich möglich.</p> <p>ABT-493, ein NS3/NS4A-PI und ABT-530, ein NS5A-Inhibitor sind die „nächste Generation“, weil sie gezeigt hatten, dass in vitro antivirale Aktivität gegen alle wichtigen HCV-Genotypen möglich ist, mit keinem oder geringem Verlust der Wirksamkeit gegen allgemeine resistenz-assoziierte Substitutionen.</p> <p>Die Studie M14-172 ist eine Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination von ABT-493/ABT-530 (300 mg/120 mg QD) bei Erwachsenen mit chronischer HCV-Infektion vom GT1, 2, 4, 5 oder 6 mit kompensierter Leberzirrhose, die entweder behandlungsnaiv oder vorbehandelt sind (z. B. mit IFN oder peg-IFN mit oder ohne RBV oder SOF+RBV mit oder ohne peg-IFN).</p> |
| | Methoden | |
| 3 | Patienten (z. B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan) | <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Männlich oder weiblich, mind. 18 Jahre alt zum Screening-Zeitpunkt (gebärfähige Patientinnen mussten zustimmen, hochwirksame Verhütungsmethoden zu verwenden, nicht heterosexuell aktiv oder abstinent zu sein) - Durch Laborergebnisse beim Screening nachgewiesene HCV-GT1-, 2-, 4-, 5- oder 6-Infektion - Kompensierte Zirrhose, definiert als Child-Pugh-Wert ≤ 6 und keinen aktuellen oder vergangenen Nachweis von Child-Pugh B oder C-Klassifikation oder klinischer Historie von Leberdekomensation, eingeschlossen Aszites bei der körperlichen Untersuchung, Varizenblutung, der Gebrauch von Beta-Blockern oder Diuretika für portale Hypertension oder Aszites oder hepatische Enzephalopathie und mit dokumentierter Zirrhose. - Chronische HCV-Infektion definiert als: <ul style="list-style-type: none"> · Positive anti-HCV-Antikörper oder HCV RNA mind. 6 Monate vor dem Screening oder · Leberbiopsie, die mit chronischer |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>HCV-Infektion übereinstimmt oder</p> <ul style="list-style-type: none"> · Abnormale ALT-Level mindestens 6 Monate vor dem Screening <p>- HCV behandlungsnaiv oder früherer IFN oder peg-IFN±RBV oder SOF+RBV±peg-IFN-Therapie. Vorherige HCV Behandlung mit anderen Arzneimitteln war nicht erlaubt.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Schwangerschaft, geplante Schwangerschaft oder Stillzeit; männliche Probanden, deren Partnerin schwanger ist oder die eine Schwangerschaft während der Studienzeit plant - Aktueller Alkohol- oder Medikamentenmissbrauch (bis zu 6 Monate vor Verabreichung der Prüfsubstanz), der nach Meinung des Prüfarztes die Studien-Compliance des Patienten potenziell beeinträchtigt - Positive Testergebnisse für Hepatitis B-Oberflächenantigen oder Anti-HIV-Antikörper zum Screening - HCV-Genotyp-Test beim Screening indiziert Koinfektion mit mehr als einem HCV-Genotyp - Jegliche andere Lebererkrankungen außer HCV-Infektion - Folgende abnormale Laborwerte, die bei den Analysen zum Screening gemacht wurden: <ul style="list-style-type: none"> · ALT >10 x ULN · AST >10 x ULN · kalkulierte Kreatinin-Clearance (mit Cockcroft-Gault-Methode) von <50 mL/min · Gesamt-Bilirubin ≥3,0 mg/dL · Albumin <2,8 g/dL · INR >2,3 außer Patient leidet bekannter Weise unter Hämophilie oder wird mit einem stabilen antikoagulanten Regime behandelt, das INR beeinflusst · Hämoglobin-Wert von <11 g/dL für Frauen, <12 g/dL für Männer · Blutplättchen <60.000 Zellen pro mm³ - Vorausgegangene Organtransplantation - Jegliche Zweifel des Prüfarztes zur Eignung des Patienten, |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>ABT-493/ABT-530 zu erhalten</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schwere, lebensbedrohliche oder anderen signifikante Empfindlichkeiten gegen einen der Inhaltsstoffe der Studienbehandlung <p><u>Wichtige Gründe für den Studienabbruch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bestätigte Zunahme des HCV RNA vom Nadir (definiert als zwei aufeinanderfolgende HCV-RNA-Messungen >1 log₁₀ IU/mL über dem Nadir) zu jedem Zeitpunkt der Behandlung - Bestätigte HCV RNA ≥100 IU/mL (definiert als zwei aufeinanderfolgende HCV RNA ≥100 IU/mL) nach dem HCV RNA <LLOQ während der Behandlung |
| 4 | Intervention | <p>Patienten erhielten ABT-493/ABT-530 (300 mg/120 mg) QD für 12 Wochen.</p> <p>In der Nachbeobachtungsphase wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, 24 Wochen nachbeobachtet.</p> |
| 5 | Ziele | <p>Mit dieser Studie soll die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit ABT-493/ABT-530 bei chronisch HCV-infizierten Patienten mit GT1, 2, 4, 5 oder 6 mit kompensierter Zirrhose, die entweder behandlungsnaiv oder vorbehandelt sind (mit IFN oder peg-IFN mit oder ohne RBV oder SOF+RBV mit oder ohne peg-IFN) geprüft werden.</p> |
| 6 | Zielkriterien (z. B. Methoden zur Datengewinnung) | <p><u>Primäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Beurteilung der Wirkung des Ansprechens auf die Behandlung, indem der Anteil der Patienten evaluiert wird, die 12 Wochen nach Behandlungsende SVR₁₂ mit ABT-493/ABT-530 nach 12 Wochen Behandlung erreichen - Beurteilung der Sicherheit der Behandlung mit ABT-493/ABT-530 bei der vorliegenden Patientengruppe <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit virologischem Versagen während der Behandlung - Anteil der Patienten mit Rückfall nach der Behandlungsende <p>Weitere Zielkriterien waren die Bestimmung der Pharmakokinetik sowie das Auftreten und Fortbestehen von Virusvarianten während dieser Behandlung.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| 7 | Fallzahlbestimmung | Die Anzahl der Patienten in dieser Studie basiert auf praktischen Überlegungen zur Aufnahme von Patienten mit kompensierter Zirrhose. In HCV-Studien, in denen Patienten mit und ohne Zirrhose eingeschlossen werden, lag der Anteil der Patienten mit kompensierter Zirrhose bei etwa 20% oder weniger der Gesamtfallzahl. In dieser Studie entsprächen 175 Patienten etwa 20% der Patienten, die für die Aufnahme von ABT-493/ABT-530 für 12 Wochen in den Studien M13-583, M13-590, M13-594 und M15-464 geplant waren. Diese Phase-III-Studien evaluierten nur Patienten ohne Zirrhose. Es wurde keine formale Hypothese getestet. Wenn die beobachtete SVR ₁₂ -Rate in dieser Studie bei 96% von 175 Patienten läge, ergäbe das ein zweiseitiges 95% normales Approximationsintervall (93.1%, 98.9%). |
| 8 | Zuordnungsmethode | Allen Patienten wurde beim Screening mit Hilfe eines IRT eine individuelle Patientenummer zugeordnet. Da es sich um eine einarmige Studie handelt, gab es keine Zuordnungsmethode. |
| 9 | Verblindung | Es fand keine Verblindung statt (offen). |
| 10 | Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode) | Kleinste Analyseeinheit: Patient |
| 11 | Statistische Methoden | <p><u>Analysepopulationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>ITT-Population:</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, werden in die ITT-Population eingeschlossen. Die Wirksamkeitsanalysen werden mit der ITT-Population durchgeführt. - <u>mITT:</u> Sensitivitätsanalysen für SVR₁₂ wurden mit modifizierten ITT-Populationen durchgeführt: exklusive Patienten, die keine HCV 1,2,4,5, oder 6- Infektion haben (mITT-GT) und basierend auf mITT-GT exklusive Patienten, die keine SVR₁₂ aus anderen Gründen als virologischem Versagen erreichten (mITT-GT-VF). Demographische Analysen werden – wenn benötigt – auch mit den mITT-Populationen durchgeführt. - <u>Safety Population:</u> Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhielten, werden eingeschlossen (ITT-Population und Safety Population sind |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>gleich in dieser Studie).</p> <p>Sicherheitsanalysen und demographische Analysen werden mit dieser Population durchgeführt.</p> <p>Die primären Analysen wurden durchgeführt, nachdem alle Patienten die 12. Visite in Nachbeobachtungswoche 12 beendet oder die Studie vorzeitig abgebrochen hatten.</p> <p>Die Datenbank für die primäre Analyse wurde geschlossen nachdem die Datenbereinigung durchgeführt wurde.</p> <p>SAS[®] für das UNIX Betriebssystem wurde für alle Analysen verwendet. Alle statistischen Tests und KI waren zweiseitig mit einem α-Level von 0,05.</p> <p>HCV-RNA-Werte wurden für die Analyse aller SVR-Endpunkte basierend auf definierten Visitenfenstern ausgewählt. Um fehlende Werte für die SVR-Analysen zu berechnen, wurde eine „backward imputation method“ verwendet.</p> <p>Demographische und Baseline-Charakteristika wurden für alle Patienten zusammengefasst. Zusammenfassende Statistiken (N, Mittelwert, Median, SD und Range) wurden für kontinuierliche Variablen (z. B. Alter) präsentiert. Anzahl und Anteil der Patienten wurden für kategorische Variablen (z. B. Rasse) präsentiert.</p> <p><u>Wirksamkeitsanalyse:</u></p> <p>Virologisches Ansprechen wurde gemessen als HCV-RNA-Konzentration im Plasma in IU/mL zu verschiedenen Zeitpunkten von Tag 1 bis 24 Wochen nach Ende der Behandlung</p> <p>Der primäre Endpunkt war SVR₁₂ (HCV RNA <LLOQ 12 Wochen nach der tatsächlich letzten Dosis der Studienmedikation).</p> <p>Anzahl und Anteil der Patienten in der ITT-Population, die SVR₁₂ erreichten, wurden in einem zweiseitigen 95% KI zusammengefasst und mit der normalen Approximation mit binomialer Verteilung berechnet. Wenn die SVR₁₂-Rate bei 100% war, wurde die Wilson's Score Methode angewandt, um das KI zu berechnen.</p> <p>Die sekundären Endpunkte waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit virologischem Versagen während der Behandlung (definiert als bestätigte Zunahme >1 log₁₀ IU/mL vom Nadir während der Behandlung, bestätigte HCV RNA |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>≥100 IU/mL nach HCV RNA <LLOQ während der Behandlung oder HCV RNA ≥LLOQ am Ende der Behandlung mit mindestens 6-wöchiger Behandlung)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit einem Rückfall nach der Behandlungszeit (definiert als bestätigter HCV RNA ≥LLOQ zwischen dem Ende der Behandlung und 12 Wochen nach der letzten Dosis Studienmedikation bei Patienten, die die Studie wie geplant beendeten mit HCV RNA <LLOQ am Ende der Behandlung; mit weiterem Versagen durch Rückfall vs. Reinfizierung nachgewiesen durch HCV Populationssequenzierung) <p>Für die Analyse des Rückfalls wurde ein Patient als vollständig behandelt erachtet, wenn er die Studienmedikation ≥77 Tagen einnahm. Der Anteil der Patienten mit virologischem Versagen während der Behandlung und Nachbeobachtung wurde mit einem zweiseitigen 95% Wilson-Konfidenzintervall zusammengefasst.</p> <p><u>Resistenzanalyse:</u></p> <p>Für alle Patienten, die eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten, wurden in den verfügbaren Blutproben die Varianten an charakteristischen resistenzassoziierten Aminosäurepositionen zu Baseline durch Sequenzierung (population oder deep sequencing) bestimmt und im Vergleich zur passenden prototypischen Referenzsequenz analysiert.</p> <p>Die folgende Resistenzinformation wurde analysiert bei Patienten, die SVR₁₂ nicht erreichten und die eine Postbaseline-Probe mit HCV RNA ≥1.000 IU/mL hatten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aminosäure-Varianten in den verfügbaren Postbaseline-Blutproben identifiziert durch Sequenzierung (population, deep oder clonal nucleotide sequencing) und Vergleich zur Baseline-Sequenz - Aminosäure-Varianten in den verfügbaren Postbaseline-Blutproben an charakteristischen resistenzassoziierten Positionen identifiziert durch Sequenzierung (population, deep oder clonal nucleotide sequencing) im Vergleich zur jeweiligen prototypischen Referenzsequenz - Das Fortbestehen der viralen Resistenz |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>durch Sequenzierung (population, deep oder clonal nucleotide sequencing)</p> <p>Die Gene von Interesse für NGS in dieser Studie waren jene, die für NS3/4A und NS5A Volllängen-Proteine kodierte. Folgende Resistenzanalysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Baseline Polymorphismen an signifikanten Aminosäure-Positionen (sowie Polymorphismen an einem Key-Subset von Aminosäure-Positionen), zu Baseline identifiziert mit NGS mit 2% oder 15% Nachweisgrenze, wurden verglichen mit der jeweiligen prototypischen Referenzsequenz - Ein Vergleich der SVR-Raten für Patienten mit und ohne Baseline-Varianten in NS3 und NS5A an den Positionen von Interesse wurde durchgeführt <p><u>Pharmakokinetik:</u> Individuelle Plasmakonzentrationen von ABT-493 und ABT-530 wurden für jeden Patienten an Visiten mit intensiven pharmakokinetischen Probenentnahmen (Tag 1 und Woche 4) tabellarisiert. Ergebnisse wurden für jeden Patienten aufgeführt und zusammenfassende Statistiken für jeden Zeitpunkt der Probeentnahme berechnet. Individuelle Plasmakonzentrationen von ABT-493 und ABT-530 für Visiten nach Woche 1 wurden zusammengefasst.</p> <p><u>Sicherheitsanalyse:</u> Sicherheit und Verträglichkeit wurden als UE, physische Untersuchungen, klinische Labortests, 12-Kanal-EKG und Vitalparameter gemessen. Anzahl und Anteil der Patienten mit therapiebedingten UE (z. B. jegliches Ereignis, das nach Beginn der Studienmedikation oder 30 Tage nach der letzten Studienmedikation begann oder schlechter wurde) wurden durch das primäre SOC und PT nach MedDRA erfasst und aufgeführt. Die Tabellarisierung und die Anzahl der Patienten mit therapiebedingten UE nach Schweregrad und Bezug zur Studienmedikation wurden ebenfalls aufgeführt. Änderungen des Mittelwertes von der Baseline in Labortests oder Vitalparameter zu jeder Postbaseline-Visite wurden deskriptiv</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--|---|---|
| | | <p>zusammengefasst. Auch die Anzahl und der Anteil der Patienten mit Postbaseline-Werten die Toxizitätsgraden entsprechen und die potenziell Hepatotoxizitätskriterien erfüllen, wurden zusammengefasst. Ebenso die Anzahl und der Anteil der Patienten mit Postbaseline-Werten während der Behandlungsphase, die vorgegebene Kriterien für mögliche klinisch signifikante Werte für Vitalparameter erfüllen, wurden zusammengefasst.</p> <p><u>HCV-Genotyp:</u> Phylogenetische Analysen wurden an allen verfügbaren HCV-Sequenzen der Baseline-Proben durchgeführt, um den HCV-Subtyp genau zu bestimmen.</p> <p><u>Subgruppenanalyse:</u> Der Anteil der Patienten mit SVR₁₂ und mit Relapse₁₂ wurden berechnet, zusammen mit korrespondierenden zweiseitigen 95%-Wilson-Intervall, für Subgruppenvariablen wie HCV-Genotyp und verfügbarer Subtyp, Vorbehandlung, IL28B-Genotyp und Baseline HCV-RNA-Konzentration.</p> |
| | Resultate | |
| 12 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | Siehe Flow-Chart |
| 13 | Aufnahme / Rekrutierung | <p>Erste Beobachtung des ersten Patienten: 07.12.2015</p> <p>Letzte Beobachtung des letzten Patienten (für die primäre Analyse): 27.10.16</p> |
| <p>Abkürzungen: ABT-493: Glecaprevir; ABT-530: Pibrentasvir; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; DCV: Daclatasvir; DSV: Dasabuvir; EKG: Elektrokardiogramm; EBR: Elbasvir; GT: Genotyp; GZR: Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; IFN: Interferon; IL: Interleukin; INR: International Normalized Ratio; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention to treat; IU: Internationale Einheit; KI: Konfidenzintervall; LDV: Ledipasvir; LLOQ: Untere Quantifizierbarkeitsgrenze; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mITT-GT-VF: modifizierte ITT-Genotyp-virologisches Versagen; NGS: Next-generation Sequencing; NS: Nichtstruktur; OBV/PTV/r: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PI: Proteaseinhibitor; PT: Preferred Term; QD: quaque die (einmal täglich); RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; SMV: Simeprevir; SOC: System Organ Class; SOF: Sofosbuvir; SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obere Normgrenze</p> <p>a: TREND Statement www.cdc.gov/trendstatement/</p> | | |

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

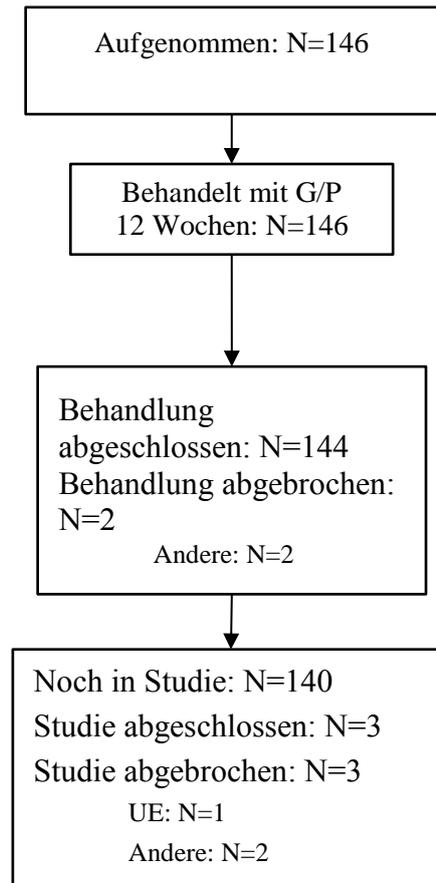


Abbildung 13: Flow-Chart der Studie M14-172 (EXPEDITION-I)

Tabelle 4-497 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie M15-462 (EXPEDITION-IV)

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|-------------------------------------|--|
| - | Titel und Zusammenfassung | |
| 1 | <p>Titel</p> <p>Zusammenfassung</p> | <p>Eine einarmige, offene, multizentrische Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von ABT-493/ABT-530 bei Erwachsenen mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1-6 mit Nierenfunktionsstörung untersucht.</p> <p>Dies ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von ABT-493/ABT-530 in therapie-naiven oder vorbehandelten (z. B. IFN, peg-IFN± RBV, peg-IFN+RBV+SOF, SOF+RBV) Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1-6 mit oder ohne Zirrhose. Patienten mit schweren Nierenschäden oder ESRD, einschließlich Dialysepatienten.</p> <p>Die Studie setzt sich aus einem Behandlungszeitraum und einem Nachbeobachtungszeitraum zusammen:</p> <p>Behandlungszeitraum: Geeignete Patienten erhalten 12 Wochen ABT-493/ABT-530 (300 mg/120 mg) einmal täglich (QD) für 12 Wochen.</p> <p>Nachbeobachtungszeitraum: Patienten, die die Behandlung abgeschlossen oder vorzeitig beendet haben, werden für weitere 24 Wochen im Hinblick auf Sicherheit, HCV-RNA Konzentration und Aufkommen und Fortbestehen von Resistenz-assoziierten Varianten monitoriert.</p> <p>Die geplante Dauer der Studie (ohne Screening) betrug planmäßig bis zu 36 Wochen für jeden Patienten.</p> |
| | Einleitung | |
| 2 | Hintergrund | <p>HCV-Infektion ist ein globales Gesundheitsproblem mit über 170 Millionen Infizierten weltweit. Es gibt 6 große HCV-Genotypen, deren Prävalenz je nach geographischer Region variiert.</p> <p>Abhängig von verschiedenen Risikofaktoren entwickeln etwa 10-40% der chronisch HCV-Infizierten Zirrhose.</p> <p>2010 starben etwa 0,5 Mio. weltweit aufgrund einer HCV Infektion. Erfolgreiche Behandlung kann das Risiko des Krankheitsfortschritts, des krankheitsbezogenen Todes sowie der Entwicklung eines hepatozellulären</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Karzinoms signifikant reduzieren.</p> <p>Therapien für HCV mit IFN-freiem DAA-Regime (wie LDV/SOF, SOF, SMV, DCV, OBV/PTV/r+DSV; EBR/GZR) sind nicht bei allen HCV-Genotypen und Subpopulationen gleich möglich.</p> <p>Infektion mit HCV ist verbreitet unter Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD), speziell bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD) die mit Dialyse behandelt werden, deren Auftreten von 3-80% je nach Region schwankt. Unter Patienten mit ESRD korreliert das Auftreten von HCV mit einer höheren Sterblichkeitsrate als unter den HCV-negativen Patienten. Deshalb sind Patienten mit Nierenerkrankung eine speziell zu untersuchende Population bei neuen Therapien gegen HCV.</p> <p>Während ein signifikanter Anteil der HCV-infizierten Patienten eine Nierenfunktionsstörung aufweist, fehlen Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten bei Patienten mit eGFR unter 30 mL/min, die mit einem anderen Genotyp als GT1 infiziert sind. Seit 2016 ist ein DAA Regime, nämlich EBR/GZR, indiziert für Patienten mit HCV-GT1 oder GT4 und schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR <30 mL/min). Das bedeutet, dass HCV DAA Regime für die anderen Genotypen dringend benötigt werden, denn in Teilen der Welt ist SOF kontraindiziert für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und die Verwendung von RBV bei Patienten mit CKD ist eingeschränkt aufgrund geringer Verträglichkeit, der Notwendigkeit von Dosismodifikationen und seinem Potenzial für schwere Anämien.</p> <p>ABT-493, ein NS3/NS4A PI und ABT-530, ein NS5A-Inhibitor sind die „nächste Generation“, weil sie gezeigt hatten, dass in vitro antivirale Aktivität gegen alle wichtigen HCV-Genotypen möglich ist, mit keinem oder geringem Verlust der Wirksamkeit gegen allgemeine resistenz-assoziierte Substitutionen.</p> <p>Die Phase-III-Studie M15-462 untersuchte die Sicherheit, die Pharmakokinetik und Wirksamkeit der Kombination von ABT-493/ABT-530 (300 mg/120 mg QD) bei HCV-infizierten Patienten mit kompensierter Leberzirrhose mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CKD Stadium 4, eGFR 15 bis 29 mL/min/1,73 m²) oder ESRD (CKD Stadium 5, eGFR <15 mL/min/1,73 m²)</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | oder die Notwendigkeit einer Dialyse). |
| | Methoden | |
| 3 | Patienten (z. B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan) | <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Männlich oder weiblich, mind. 18 Jahre alt zum Screening-Zeitpunkt (gebärfähige Patientinnen mussten zustimmen, hochwirksame Verhütungsmethoden zu verwenden, nicht heterosexuell aktiv oder abstinenz zu sein) - eGFR <30 mL/min/1,73 m², bestimmt durch MDRD-Methode beim Screening nach der folgenden Formel: eGFR (mL/min/1,73 m²) = 175 x (Serumkreatinin)^{-1,154} x Alter^{-0,203} x (0,742 falls weiblich) x (1,212 falls schwarz) oder Dialyseabhängigkeit (Patienten mit Dialyseabhängigkeit mussten mindestens 1 Monat lang vor der Aufnahme in die Studie Dialyse erhalten haben) - Durch Laborergebnisse nachgewiesene HCV-GT1-, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-Infektion zum Screening - Chronische HCV-Infektion definiert als: <ul style="list-style-type: none"> · Positive HCV-Antikörper oder HCV RNA mind. 6 Monate vor dem Screening oder · Leberbiopsie, die mit chronischer HCV Infektion übereinstimmt oder · Abnormale ALT-Level mindestens 6 Monate vor dem Screening - HCV behandlungsnaiv (z. B. keine einzige Dosis eines zugelassenen oder experimentellen HCV-Medikaments) oder vorhergehende Behandlung mit IFN oder peg-IFN±RBV, peg-IFN+RBV+SOF oder SOF+RBV - Dokumentiert als Patienten mit Zirrhose oder ohne Zirrhose vor oder zum Screeningzeitpunkt <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Schwangerschaft, geplante Schwangerschaft oder Stillzeit; männliche Probanden, deren Partnerin schwanger ist oder die eine Schwangerschaft während der Studienzeit plant - Aktueller Alkohol- oder Medikamentenmissbrauch (bis zu 6 Monate vor Verabreichung der Prüfsubstanz), der nach Meinung des |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>Prüfarztes die Studien-Compliance des Patienten potenziell beeinträchtigt</p> <ul style="list-style-type: none"> - Positive Testergebnisse für Hepatitis B-Oberflächenantigen oder Anti-HIV-Antikörper beim Screening - HCV-Genotyp-Test beim Screening zeigt Koinfektion mit mehr als einem HCV-Genotyp - HCV-GT3-infizierte, vorbehandelte Patienten - Patienten, deren vorherige Therapie mit Proteaseinhibitoren und/oder NS5A-Inhibitoren versagte - Jegliche andere Lebererkrankungen außer HCV-Infektion - Vorausgegangene Organtransplantation, außer das implantierte Organ wurde entfernt oder war nicht funktionierend und der Patient wurde nicht länger mit Immunsuppressiva behandelt. Wenn das Organ nicht funktionierend war, musste der Patient vor dem Screening für mindestens 6 Monate stabil ohne immunsuppressive Medikation sein - Krankheitsgeschichte eines akuten Nierenversagens innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening - Geplante Nierentransplantation während der Studien (Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase) - Jegliche Zweifel des Prüfarztes zur Eignung des Patienten, ABT-493/ABT-530 zu erhalten - Schwere, lebensbedrohliche oder anderen signifikante Empfindlichkeiten gegen einen der Inhaltsstoffe der Studienbehandlung <p><u>Wichtige Gründe für den Studienabbruch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bestätigte Zunahme des HCV RNA vom Nadir (definiert als zwei aufeinanderfolgende HCV-RNA-Messungen >1 log₁₀ IU/mL über dem Nadir) zu jedem Zeitpunkt der Behandlung - Bestätigter HCV RNA ≥100 IU/mL (definiert als zwei aufeinanderfolgende HCV RNA ≥100 IU/mL) nach dem HCV RNA <LLOQ während der Behandlung |
| 4 | Intervention | <p>Patienten erhielten ABT-493/ABT-530 (300 mg/120 mg) QD für 12 Wochen.</p> <p>In der Nachbeobachtungssphase wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis der</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | Studienmedikation erhielten, 24 Wochen nachbeobachtet. |
| 5 | Ziele | Mit dieser Studie soll die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit ABT-493/ABT-530 für 12 Wochen bei Erwachsenen mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1-6 und Nierenfunktionsstörung untersucht werden. |
| 6 | Zielkriterien (z. B. Methoden zur Datengewinnung) | <p><u>Primäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Beurteilung der Wirkung des Ansprechens auf die Behandlung, indem evaluiert wird, welcher Anteil der Patienten die SVR₁₂ nach 12 Wochen Behandlung mit ABT-493/ABT-530 erreichen - Beurteilung der Sicherheit der Behandlung mit ABT-493/ABT-530 bei der vorliegenden Patientengruppe <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit virologischem Versagen während der Behandlung - Anteil der Patienten mit Rückfall nach Behandlungsende <p>Weitere Zielkriterien waren die Bestimmung der Pharmakokinetik sowie das Auftreten und Fortbestehen von Virusvarianten während dieser Behandlung.</p> |
| 7 | Fallzahlbestimmung | Es wurde keine formale Hypothese getestet. Wenn die beobachtete SVR ₁₂ -Rate in dieser Studie bei 95% von 100 Patienten läge, ergäbe sich das zweiseitige 95% normale Approximationsintervall von (90,7%; 99,3%). |
| 8 | Zuordnungsmethode | Allen Patienten wurde beim Screening mit Hilfe eines IRT eine individuelle Patientennummer zugeordnet. Da es sich um eine einarmige Studie handelt, gab es keine Zuordnungsmethode. |
| 9 | Verblindung | Es fand keine Verblindung statt (offen). |
| 10 | Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode) | Kleinste Analyseeinheit: Patient |
| 11 | Statistische Methoden | <p><u>Analysepopulationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>ITT-Population:</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, werden in die ITT-Population eingeschlossen. Die Wirksamkeitsanalysen werden mit der ITT-Population durchgeführt. - <u>m-ITT:</u> Sensitivitätsanalysen für SVR₁₂ wurden mit modifizierten ITT- |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Populationen durchgeführt:</p> <p>exklusive Patienten, die keinen passenden Genotyp haben (mITT-GT) und basierend auf mITT-GT exklusive die Patienten, die keine SVR₁₂ aus anderen Gründen als virologischem Versagen erreichten (mITT-GT-VF).</p> <p>Demographische Analysen werden – wenn benötigt – auch mit den mITT-Populationen durchgeführt.</p> <p>- Safety Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhielten, werden eingeschlossen (ITT-Population und Safety Population sind gleich in dieser Studie).</p> <p>Sicherheitsanalysen und demographische Analysen werden mit dieser Population durchgeführt.</p> <p>Die primären Analysen wurden durchgeführt, nachdem alle Patienten die 12. Visite in Nachbeobachtungswoche 12 beendet oder die Studie vorzeitig abgebrochen hatten.</p> <p>Die Datenbank für die primäre Analyse wurde geschlossen nachdem die Datenbereinigung durchgeführt wurde.</p> <p>Die finale Analyse wird durchgeführt, wenn alle Patienten die Nachbeobachtungsvisite zu Woche 24 erreicht hatten oder früher von der Studie ausschieden. Daten nach der primären Analyse werden zu einer neuen Version der Datenbank hinzugefügt, die zum Ende der Studie bereinigt und geschlossen wird und in den finalen CSR eingeschlossen wird.</p> <p>SAS[®] für das UNIX Betriebssystem wurde für alle Analysen verwendet. Alle statistischen Tests und KI waren zweiseitig mit einem α-Level von 0,05.</p> <p>HCV-RNA-Werte wurden für die Analyse aller SVR-Endpunkte basierend auf definierten Visitenfenstern ausgewählt. Um fehlende Werte für die SVR-Analysen zu berechnen, wurde eine „backward imputation method“ verwendet.</p> <p>Demographische und Baseline-Charakteristika wurden für alle Patienten zusammengefasst. Zusammenfassende Statistiken (N, Mittelwert, Median, SD und Range) wurden für kontinuierliche Variablen (z. B. Alter) präsentiert. Anzahl und Anteil der Patienten wurden für kategoriale Variablen (z. B. Rasse) präsentiert.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p><u>Wirksamkeitsanalyse:</u></p> <p>Virologisches Ansprechen wurde gemessen als HCV-RNA-Konzentration im Plasma in IU/mL zu verschiedenen Zeitpunkten von Tag 1 bis 24 Wochen nach Ende der Behandlung.</p> <p>Der primäre Endpunkt zur Wirksamkeit war der Anteil der Patienten, die SVR₁₂ (HCV RNA <LLOQ 12 Wochen nach der tatsächlich letzten Dosis der Studienmedikation) erreichten.</p> <p>Anzahl und Anteil der Patienten in der ITT-Population, die SVR₁₂ erreichten, wurden in einem zweiseitigen 95% KI zusammengefasst und mit der normalen Approximation mit binomialer Verteilung berechnet. Wenn die SVR₁₂-Rate bei 100% war, wurde die Wilson's Score Methode angewandt, um den KI zu berechnen.</p> <p>Die sekundären Endpunkte waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit virologischem Versagen während der Behandlung (definiert als bestätigte Zunahme >1 log₁₀ IU/mL vom Nadir während der Behandlung, bestätigte HCV RNA ≥100 IU/mL nach HCV RNA <LLOQ während der Behandlung oder HCV RNA ≥LLOQ am Ende der Behandlung mit mindestens 6-wöchiger Behandlung) - Anteil der Patienten mit einem Rückfall nach Behandlungsende (definiert als bestätigte HCV RNA ≥LLOQ zwischen dem Ende der Behandlung und 12 Wochen nach der letzten Dosis Studienmedikation bei Patienten, die die Studie wie geplant beendeten mit HCV RNA <LLOQ am Ende der Behandlung) <p>Für die Analyse des Rückfalls wurde ein Patient als vollständig behandelt erachtet, wenn er die Studienmedikation ≥77 Tagen einnahm. Patienten mit Reinfektion wurden aus dieser Analyse ausgeschlossen. Der Anteil der Patienten, die die sekundären Endpunkte erfüllen, wurde mit einem zweiseitigen 95% Wilson-Konfidenzintervall zusammengefasst.</p> <p><u>Resistenzanalyse:</u></p> <p>Für alle Patienten, wurden in den verfügbaren Blutproben die Varianten an den charakteristischen resistenzassoziierten Aminosäurepositionen in NS3 und NS5A durch NGS bestimmt und im Vergleich zur passenden prototypischen Referenzsequenz</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>analysiert</p> <p>Die folgende Resistenzinformation wurde analysiert bei Patienten, die aktive Studienmedikation erhielten, SVR₁₂ nicht erreichten und die eine Postbaseline-Probe mit HCV RNA ≥ 1.000 IU/mL hatten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aminosäure-Varianten in den verfügbaren Postbaseline-Blutproben identifiziert durch NGS und Vergleich zur Baseline-Sequenz - Aminosäure-Varianten in den verfügbaren Postbaseline-Blutproben an charakteristischen resistenzassoziierten Positionen identifiziert durch NGS im Vergleich zur jeweiligen prototypischen Referenzsequenz - Das Fortbestehen der viralen Resistenz durch NGS <p>Die Gene von Interesse für NGS in dieser Studie waren jene, die für NS3/4A und NS5A Vollängen-Proteine kodierten. Folgende Resistenzanalysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Baseline Polymorphismen an charakteristischen Aminosäure-Positionen (sowie Polymorphismen an einem Key-Subset von Aminosäure-Positionen), zu Baseline identifiziert mit NGS mit 2% oder 15% Nachweisgrenze, wurden verglichen mit der jeweiligen prototypischen Referenzsequenz - Ein Vergleich von SVR-Raten für Patienten mit und ohne Baseline-Varianten in NS3 und NS5A an den Positionen von Interesse wurde durchgeführt <p><u>Pharmakokinetik:</u></p> <p>Individuelle Plasmakonzentrationen von ABT-493 und ABT-530 wurden für jeden Patienten an Visiten mit intensiven pharmakokinetischen Probensammlungen (Woche 4 und Woche 4+1 Tag) tabellarisiert. Ergebnisse wurden für jeden Patienten aufgeführt und zusammenfassende Statistiken für jeden Zeitpunkt der Probeentnahme berechnet. Individuelle Plasmakonzentrationen von ABT-493 und ABT-530 für Visiten nach Woche 1 wurden zusammengefasst.</p> <p><u>Sicherheitsanalyse:</u></p> <p>Sicherheit und Verträglichkeit wurden als UE, physische Untersuchungen, klinische Labortests, 12-Kanal-EKG und</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--|---|--|
| | | <p>Vitalparameter gemessen.</p> <p>Anzahl und Anteil der Patienten mit therapiebedingten UE (z. B. jegliches Ereignis, das nach Beginn der Studienmedikation oder 30 Tage nach der letzten Studienmedikation begann oder schlechter wurde) wurden durch das primäre SOC und PT nach MedDRA erfasst und aufgeführt. Die Tabellarisierung und die Anzahl der Patienten mit therapiebedingten UE nach Schweregrad und Bezug zur Studienmedikation wurden ebenfalls aufgeführt.</p> <p>Änderungen des Mittelwertes von Baseline in Labortests oder Vitalparameter zu jeder Postbaseline-Visite wurden deskriptiv zusammengefasst. Auch die Anzahl und der Anteil der Patienten mit Postbaseline-Werten die Toxizitätsgraden entsprechen und die potenziell Hepatotoxizitätskriterien erfüllen, wurden zusammengefasst. Ebenso die Anzahl und der Anteil der Patienten mit Postbaseline-Werten während der Behandlungsphase, die vorgegebene Kriterien für mögliche klinisch signifikante Werte für Vitalparameter erfüllen, wurden zusammengefasst.</p> <p><u>HCV-Genotyp:</u></p> <p>Phylogenetische Analysen wurden an allen verfügbaren HCV-Sequenzen der Baseline-Proben durchgeführt, um den HCV-Subtyp genau zu bestimmen.</p> <p><u>Subgruppenanalyse:</u></p> <p>Der Anteil der Patienten mit SVR₁₂ und mit Relapse₁₂ wurden berechnet, zusammen mit korrespondierenden zweiseitigen 95%-Wilson-Intervall, für Subgruppenvariablen wie CKD-Stadium, mit oder ohne Zirrhose, HCV-Genotyp Subtyp, Vorbehandlung, IL28B-Genotyp und Baseline HCV-RNA-Konzentration.</p> |
| | Resultate | |
| 12 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | Siehe Flow-Chart |
| 13 | Aufnahme / Rekrutierung | <p>Erste Beobachtung des ersten Patienten: 21.12.2015</p> <p>Letzte Beobachtung des letzten Patienten (für die primäre Analyse): 28.09.2016</p> |
| <p>Abkürzungen: ABT-493: Glecaprevir; ABT-530: Pibrentasvir; ALT: Alanin-Aminotransferase; CKD: chronische Nierenerkrankung; CSR: Studienbericht DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; DCV: Daclatasvir; DSV: Dasabuvir; EKG: Elektrokardiogramm; EBR: Elbasvir; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ESRD: terminale Niereninsuffizienz; GT: Genotyp; GZR: Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienzvirus ; IFN: Interferon; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention to treat; ; mITT-GT-VF: modifizierte ITT-Genotyp-virologisches Versagen; IU: Internationale Einheit; KI: Konfidenzintervall; LDV: Ledipasvir; LLOQ: Untere</p> | | |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--------------------|
| | Quantifizierbarkeitsgrenze; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mITT-GT-VF: modifizierte ITT-Genotyp-virologisches Versagen; N: Anzahl Patienten in der Analyse; NGS: Next-generation Sequencing; NS: Nichtstruktur; OBV/PTV/r: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PI: Proteaseinhibitor; PT: Preferred Term; QD: quaque die (einmal täglich); RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; SMV: Simeprevir; SOC: System Organ Class; SOF: Sofosbuvir; SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis | |
| | a: TREND Statement www.cdc.gov/trendstatement/ | |

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

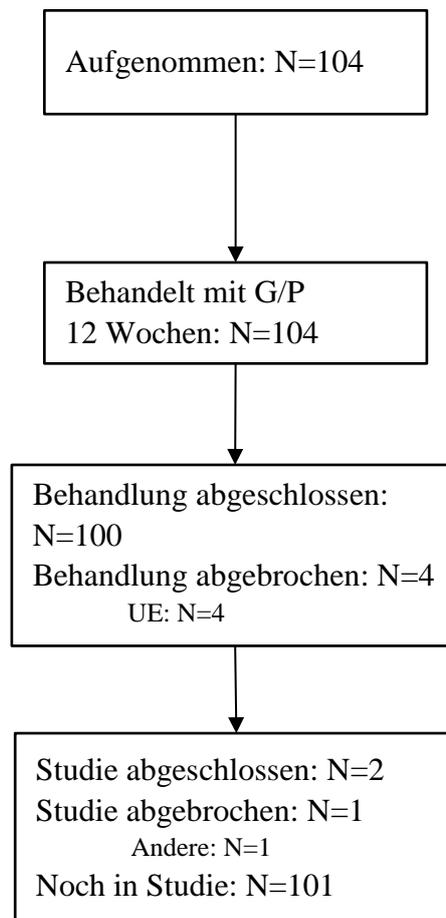


Abbildung 14: Flow-Chart der Studie M15-462 (EXPEDITION-IV)

Tabelle 4-498 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie M14-867 (SURVEYOR-I)

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|---|--|
| Studienziel | | |
| 2 b | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Eine offene, multizentrische Phase-II-Studie zur Prüfung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von ABT-493/ABT-530 mit und ohne Ribavirin in Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1, 4, 5 und 6 (SURVEYOR-I). |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Offen, multizentrisch |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p><u>Amendment 1 (multinational)/08.08.2014</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm B wurde hinzugefügt um alternative Dosis von ABT-530 zu ermöglichen - Erweiterung der Screening-Periode von 35 auf 42 Tage - Veränderung der Dauer der Verhütung in den Einschlusskriterien <p><u>Amendment 1.01 (multinational)/02.12.2014</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hinzufügen von Teil 2 inklusive chronischer HCV-GT1-Patienten ohne Zirrhose (8-wöchige Behandlungsdauer), chronischer HCV-GT1-Patienten mit kompensierter Zirrhose (12-wöchige Behandlungsdauer), chronischer HCV-GT4-, GT5-, GT6-Patienten ohne Zirrhose (12-wöchige Behandlungsdauer), basierend auf den Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnissen aus Teil 1. - Update der Einschlusskriterien 10 und 11 um das Fehlen einer Zirrhose besser zu charakterisieren - Update der Resistenzanalysen um phylogenetische Analysen der viralen Subgruppen zu inkludieren <p><u>Amendment 1.02 (US/Puerto Rico)/23.02.2015</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hinzufügen von Arm K. - Hinzufügen einer möglichen Sequenzierungsmethode für HCV-Proben. <p><u>Amendment 1.03 (UK)/ 12.03.2015</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Verdeutlichung der Definition für totale Abstinenz. - Spezifizierung aller kontrazeptiven |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <p>Methoden.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Benennung des Zeitraums für gemeldete UE nach Abschluss der Studienmedikation. <p><u>Amendment 1.01.01 (multinational)/ 06.04.2015</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anpassung der Dosierung von ABT-493 von 200 mg auf 300 mg in Arm I. - Update der Randomisierungsmethoden. - Einschluss von Studienteilnehmern die eine stabile chronische opioide Erhaltungstherapie bekommen. - Update des Abschnitts zum Management der Toxizität - Update der Ergebnisse für Teil 1 der Studie welche für die Bestimmung der Eignung für Teil 2 verwendet werden. - Klarstellung, dass jegliche vergangene Leberbiopsie zur Identifikation einer Zirrhose akzeptiert wird <p><u>Amendment 1.02.01 (US/Puerto Rico)/ 06.04.2015</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Übernahme von Amendment 1.01.01 in das US/Puerto Rico (ausschließlich) Protokoll (Amendment 1.02) <p><u>Amendment 1.03.01 (UK)/ 06.04.2015</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Übernahme von Amendment 1.01.01 in das UK (ausschließlich) Protokoll (Amendment 1.03) |
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Männlich oder weiblich, mind. 18 Jahre bis maximal 70 Jahre zum Screening-Zeitpunkt - Frauen, die: <ul style="list-style-type: none"> · nicht gebärfähig sind · nur mit Frauen sexuell aktiv sind · genehmigte Verhütungsmethoden anwenden und zwar mindestens 1 Methode während des Screenings und mindestens 2 Methoden mit Studienbeginn und bis 30 Tage nach Ende der Studienmedikation · steril sind (operativ) oder Partner mit Vasektomie haben · keinen sexuellen Kontakt haben (totale Abstinenz) - Sexuell aktive Männer: steril (operativ), nur mit männlichen Partner, oder mit |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>weiblichen Partner, die mindestens zwei Verhütungsmethoden anwenden (ab Tag 1 der Studie bis 30 Tage nach Ende der Studienmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Durch Laborergebnisse beim Screening nachgewiesene HCV-GT1- (Teil 1 und 2), 4-, 5- oder 6-Infektion (Teil 2) - Chronische HCV-Infektion, definiert als eines der folgenden: <ul style="list-style-type: none"> · Positiv für Anti-HCV-Antikörper oder HCV RNA seit mindestens 6 Monaten vor dem Screening, und positiv für HCV RNA und Anti-HCV-Antikörper zum Screening oder · Positiv für Anti-HCV-Antikörper und HCV RNA zum Screening und Leberbiopsie die mit chronischer HCV-Infektion übereinstimmt • Eines der folgenden Kriterien musste erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> · Therapienaiv: Patient bekam nie eine Behandlung für eine HCV-Infektion · Vorbehandelt: peg-IFN+RBV Null-Responder (Teil 1) oder peg-IFN+RBV-vorbehandelt (Behandlungsresistent oder Behandlungserfahren) (Teil 2) • BMI ≥ 18 bis < 38 kg/m² zum Zeitpunkt des Screenings • Freiwillige Einverständniserklärung • Fähigkeit, Studienplan und Protokollanforderungen zu verstehen und einzuhalten • Dokumentierte Abwesenheit einer Zirrhose (in Teil 1 und in den dazugehörigen Armen in Teil 2) oder kompensierte Zirrhose (in den dazugehörigen Armen in Teil 2, nur Genotyp 1) nach lokalem Standard • Teil 2 (mit kompensierter Zirrhose): kein HCC (mit Ultraschall, CT oder MRT innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening bestätigt) <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwere, lebensbedrohliche oder andere signifikante Empfindlichkeiten gegenüber jeglicher Studienmedikation • Schwangerschaft, geplante Schwangerschaft oder Stillzeit; Männer, deren Partnerin schwanger ist oder die |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>eine Schwangerschaft während der Studienzeit plant</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktueller Medikamenten- oder Alkoholmissbrauch (innerhalb 6 Monate vor Studienbehandlung), der gemäß Prüfarzt eine Adhärenz zum Studienprotokoll ausschließen könnte • Positives Testergebnis für Hepatitis B Oberflächenantigen oder Anti- HIV-Antikörper zum Screening • HCV-Genotyp-Test beim Screening indiziert Koinfektion mit mehr als einem HCV-Genotyp • Jegliche andere Lebererkrankungen außer HCV-Infektion • Einnahme von pflanzlichen Nahrungsergänzungsmitteln innerhalb von 2 Wochen vor der Studienmedikationsgabe oder Einnahme von P-Glykoprotein Induktoren innerhalb von 2 Wochen (oder 10 Halbwertszeit, was immer länger ist) vor der Studienmedikationsgabe • Positiver Drogentest (Urin) • Klinische Auffälligkeiten, die nicht im Zusammenhang mit HCV-Infektionen stehen wie unkontrollierter Diabetes etc. • Laborwerte die klinisch auffällig sind wie ALT >5 x ULN etc. • Durchgeführte Organtransplantation • Abnormales EKG • Einnahme einer anderen Prüfintervention in einem bestimmten Zeitrahmen • Teilnahme an einer anderen Studie für Anti-HCV-Medikationen • Patienten mit Plasma HCV-RNA-Viruslast ≤ 10.000 IU/mL oder unquantifizierbare oder nichtnachweisbare HCV RNA beim Screening • Vorherige Exposition mit jeglichen DAA • Einschätzung des Prüfarztes, dass der Patient aus jeglichen Gründen nicht geeignet ist, ABT-493, ABT-530 oder RBV einzunehmen • Für Patienten mit kompensierter Zirrhose in Teil 2: Evidenz einer Child-Pugh Klassifikation von B oder C oder klinische Geschichte einer |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | Leberdekompensation, einschließlich Aszites, blutender Varix, Einnahme von Beta-Blockern oder hepatische Enzephalopathie. |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | 28 Zentren in 4 Länder: Vereinigte Staaten (US) (inklusive Puerto Rico), Neuseeland, Kanada und Australien |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p>Diese Studie bestand aus 2 unabhängigen Teilen, von denen jeder aus einer Screening-Phase, einer Behandlungsphase und einer Nachbeobachtungsphase bestand.</p> <p>In die Studie sollten 350 Patienten eingeschlossen werden, davon 80 in Teil 1 und ca. 270 in Teil 2.</p> <p><u>Teil 1 und 2 Behandlungszeitraum:</u></p> <p>Patienten in Teil 1: die ABT-493 und ABT-530 12 Wochen erhalten haben.</p> <p>Patienten in Teil 2: die ABT-493 und ABT-530 8 oder 12 Wochen erhalten haben.</p> <p><u>Behandlungsarme:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Arm A: ABT-493 200 mg QD+ABT-530 120 mg QD für 12 Wochen - Arm B: ABT-493 200 mg QD+ABT-530 40 mg QD für 12 Wochen <p>Für diese Arme war der Einschluss von HCV-GT1b Patienten auf 25% und der Anteil der therapienaive Patienten auf 60% beschränkt.</p> <p>In Teil 2 wurden die Patienten wie folgt in die Arme C, D, E, F, G, H, I, J und K eingeschlossen:</p> <p>Therapienaive und vorbehandelte HCV-GT1-Infizierte ohne kompensierte Zirrhose (30 Patienten pro Arm geplant)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Arm C: ABT-493 200 mg QD+ABT-530 120 mg QD für 8 Wochen (nie geöffnet - Sponsor Entscheidung) - Arm D: ABT-493 200 mg QD+ABT-530 40 mg QD für 8 Wochen (nie geöffnet - Sponsor Entscheidung) - Arm K: ABT-493 300 mg QD+ABT-530 120 mg QD für 8 Wochen <p>Therapienaive und vorbehandelte HCV-GT1-Infizierte mit kompensierter Zirrhose (30 Patienten pro Arm geplant)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Arm E: ABT-493 200 mg QD+ABT-530 120 mg QD+RBV 800 mg QD für 12 Wochen (nie geöffnet - Sponsor Entscheidung) |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> - Arm F: ABT-493 200 mg QD+ABT-530 120 mg QD für 12 Wochen - Arm G: ABT-493 200 mg QD+ABT-530 40 mg QD+RBV 800 mg QD für 12 Wochen (nie geöffnet - Sponsor Entscheidung) - Arm H: ABT-493 200 mg QD+ABT-530 40 mg QD für 12 Wochen (nie geöffnet - Sponsor Entscheidung) <p>Therapienaive und vorbehandelte HCV-GT4-, 5 und 6-Infizierte ohne Zirrhose (30 Patienten pro Arm geplant)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Arm I: ABT-493 300 mg QD+ABT-530 120 mg QD für 12 Wochen - Arm J: ABT-493 200 mg QD+ABT-530 40 mg QD für 12 Wochen (nie geöffnet - Sponsor Entscheidung) |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p><u>Primärer Endpunkt:</u> Ziel dieser Phase-II-Studie war es die Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von ABT-493/ABT-530 mit und ohne Ribavirin zu untersuchen, in Patienten mit chronischer HCV-Infektion mit kompensierter Zirrhose (GT1) oder ohne Zirrhose (GT1, GT4, GT5 oder GT6): Anteil der Patienten die eine SVR₁₂ (HCV RNA <LLOQ 12 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation) erreichten</p> <p><u>Sekundärer Endpunkt:</u> Pharmakokinetik von ABT-493, ABT-530 und RBV sowie das Auftreten und Fortbestehen von viralen Varianten während dieser Behandlung.</p> <p><u>Weitere Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit SVR₄, definiert als HCV RNA <LLOQ 4 Wochen nach Behandlungsende - Anteil der Patienten mit virologischem Versagen während der Behandlung - Anteil der Patienten mit Rückfall nach der Behandlungsende - SF-36 - FSS - WPAI-HCV - EQ-5D-5L - HCVTSat - Unerwünschte Ereignisse |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, | |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | mit Begründung | |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Falls die SVR ₁₂ bei 95% läge, dann würden 40 Patienten pro Arm in Teil 1 zu einem zweiseitigen 95%-Konfidenzintervall von (84%; 98%) führen (Wilson-Konfidenzintervall). Falls die SVR ₁₂ bei 93% oder 97% läge, dann würden 30 Patienten pro Arm in Teil 2 zu einem zweiseitigen 95%-Konfidenzintervall von (79%; 98%) oder (83%; 99%) führen (Wilson-Konfidenzintervall). |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Analyse, um den Einschluss in Teil 2 zu gewährleisten, wurde durchgeführt als alle Patienten in Teil 1 die 4-wöchige Nachbeobachtungsphase beendet hatten. |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Für die Zuteilung der Patienten zu einem Behandlungsarm wurde in Teil 1 und 2 keine Randomisierung verwendet. |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, 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 | Allen Patienten wurde beim Screening mit Hilfe eines IRT eine individuelle Patientenummer zugeordnet. |
| 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. |
| 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 | |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | <u>Analysepopulationen:</u> - ITT-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten, werden in die ITT-Population eingeschlossen. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>Die Wirksamkeitsanalysen und demographische Analysen werden mit der ITT-Population durchgeführt.</p> <p>- Safety Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, werden eingeschlossen.</p> <p>Sicherheitsanalysen und demographische Analysen werden mit dieser Population durchgeführt.</p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u> Prozentsatz an Patienten mit SVR₁₂ (HCV RNA <LLOQ 12 Wochen nach der letzten Dosis Studienmedikation). Auswertung mit Wilson-Konfidenzintervall (Wilson Score Interval) und 95% Konfidenzintervall.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> Zusammenfassung der Anzahl und Anteile an Patienten, die den jeweiligen Endpunkt erfüllten und Auswertung mit Wilson-Konfidenzintervall (Wilson Score Interval).</p> <p><u>Weitere Endpunkte:</u> Für PRO werden Änderungen von Baseline deskriptiv zusammengefasst. Beschrieben im SAP Section 10.5</p> <p><u>Sicherheit:</u> Sicherheit und Verträglichkeit werden als UE, physischen Untersuchungen, klinische Labortests, 12-Kanal-EKG und Vitalparameter gemessen. UE wurden nach MedDRA kodiert. Anzahl und Anteil der Patienten jedes Armes mit therapiebedingten UE (definiert als jedes Ereignis dass nach Beginn der Studiendosis bis zu 30 Tagen nach der letzten Studienmedikation begann oder sich verschlimmerte) werden durch das primäre SOC und PT nach MedDRA erfasst. Die Anzahl der Patienten mit TEAE nach Schweregrad (CTCAE Grad 1-5) werden auch nach und Bezug zur Studienmedikation tabellarisiert. Mittlere Änderungen von Baseline für Laborwerte und Vitalwerte zu jeder Postbaseline-Visite werden zusammengefasst, ebenso wie die Anzahl und Anteile der Patienten abnormen Laborwerten nach Toxizitätsgrad während der Behandlung sowie die Anzahl und der Anteil an Patienten mit Postbaseline-Werten, die prädefinierte Kriterien für potenziell klinisch signifikante Vitalparameterwerte</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|--|--|
| | | erfüllen. Alle statistischen Tests und KI sind zweiseitig mit einem α -Level von 0,05. <u>Software:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Statistische Analysen wurden mit der Statistiksoftware SAS[®] (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt. |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | Beschrieben im SAP Section 10.4 |
| Resultate | | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | Von August 2014 bis Februar 2016 wurden insgesamt 278 gescreent, und 174 Patienten (79 in Teil 1 und 95 in Teil 2) erhielten mindestens eine Dosis Studienmedikament. Die Abbruchquoten aufgrund UE betragen 0% (0/81) in Teil 1 und 1,1% (1/93) in Teil 2. |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | a) Eingeschlossen: A: 40, B: 39, F:27, I: 34, K: 34 b) A: 42, B: 39, F:27, I: 32, K: 34 c) A: 40, B: 39, F:27, I: 34, K: 34 |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Siehe Flow-Chart |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Screening und Behandlung der Patienten August 2014 bis Februar 2016 |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die Studie endete planmäßig. |
| <p>Abkürzungen: ABT-493: Glecaprevir; ABT-530: Pibrentasvir; ALT: Alanin-Aminotransferase; ART: Antiretrovirale Therapie; CT: Computertomografie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; DSV: Dasabuvir; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EKG: Elektrokardiogramm; EQ-5D-5L: Euro-QoL-5 Dimensions-5 Level/-3 Level; FSS: Fatigue Severity Scale; GT: Genotyp; HCC: Leberzellkarzinom; HCV: Hepatitis-C-Virus; HCVTSat: Hepatitis CVirus Treatment Satisfaction; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; IFN: Interferon; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention to treat; IU: Internationale Einheit; KI: Konfidenzintervall; LDV: Ledipasvir; LLOQ: Untere Quantifizierbarkeitsgrenze; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MRT: Magnetresonanztomografie; OBV/PTV/r: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir; PPI: Protonenpumpeninhibitor; PT: Preferred Term; QD: quaque die (einmal täglich); RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SF-36: Short Form-36; SAP: Statistischer Analyseplan; SOC: System Organ Class; SOF: Sofosbuvir; SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen; TEAE: unerwünschtes Ereignis während der Behandlung; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obere Normgrenze; WPAI-HCV: Work Productivity and Activity Impairment – Hepatitis C Virus Questionnaire</p> <p>a: nach CONSORT 2010.</p> | | |

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

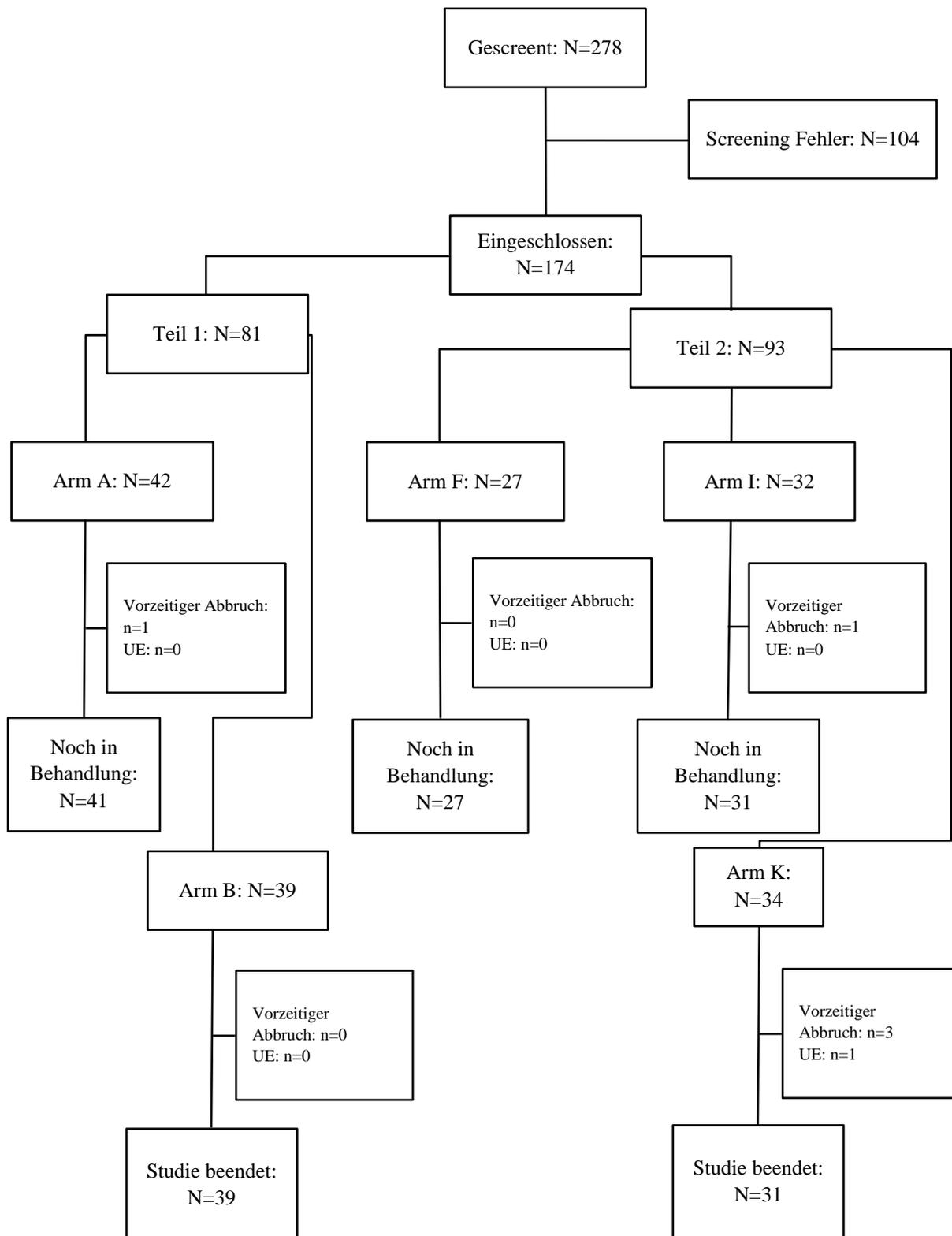


Abbildung 15: Flow-Chart der Studie M14-867 (SURVEYOR-I)

Tabelle 4-499 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie M14-868 (SURVEYOR-II)

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|---|---|
| Studienziel | | |
| 2 b | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit einer ABT-493/ABT-530 mit und ohne Ribavirin bei Erwachsenen mit chronischer HCV-GT2-, 3-, 4-, 5- oder 6-Infektion mit oder ohne Zirrhose. |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Randomisiert, offen, multizentrisch |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p><u>Amendment 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Arm G wurde hinzugefügt, um ABT-493 200 mg+ABT-530 40 mg QD an HCV-GT3-Patienten (therapienaive und peg-IFN+RBV-vorbehandelte Patienten) zu untersuchen - Screening-Phase von 35 auf 42 Tage verlängert, um das Risiko eines Ausscheidens aufgrund der Länge der Screening-Phase zu minimieren <p><u>Amendment 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Das Limit von 60% therapienaive Patienten in der Studie wurde entfernt - Zu den Resistenanalysen wurde die phylogenetische Analyse der viralen Subtypen hinzugefügt, sodass in der Studie die SVR₁₂ zwischen den Subtypen verglichen werden können. <p><u>Amendment 2.01:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • In Teil 2 wurden zusätzliche Arme hinzugefügt um eine 12-wöchige DAA Kombinationstherapie (mit oder ohne RBV) an therapienaiven und vorbehandelten HCV-GT3-Infizierten mit kompensierter Zirrhose und eine 8-wöchige DAA-Kombinationstherapie an therapienaiven und vorbehandelten HCV-GT2 und 3-Infizierten ohne Zirrhose, basierend auf den Ergebnissen zur Sicherheit und Wirksamkeit der 12-wöchigen DAA-Kombinationstherapie aus den ursprünglichen 7 Armen der Studie, zu untersuchen (Teil 1 der Studie, Arme A bis G). • Einschlusskriterium 8 bzw. 11 und Ausschlusskriterium 10 bzw. 19 wurden angepasst bzw. hinzugefügt um die Definition von „nicht zirrhotisch“ in Teil 2 zu verbessern (basierend auf |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>FibroTest und APRI-Ergebnissen).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierte Resistenzanalysen um zusätzlich die phylogenetische Analyse zu umfassen, um virale Subtypen von GT2 oder GT3 zu bestimmen/zu bestätigen, so dass die Wirksamkeit zwischen verschiedene Subtypen verglichen werden kann. <p><u>Amendment 3:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Arm J wurde hinzugefügt (ABT-493 300 mg+ABT-530 120 mg), um an HCV-GT2-Infizierten zu untersuchen, ob eine höhere Dosis von ABT-493 in Kombination mit ABT-530 120 mg zu einer besseren SVR führt, bei gleichbleibender Sicherheit und Verträglichkeit. - Dosis für Patienten vom GT3 wurde in den Armen L,O und P von ABT-493 200 mg+ABT-530 40 mg auf ABT-493 300 mg+ABT-530 120 mg QD erhöht, um zu untersuchen, ob eine höhere Dosis von ABT-493 in Kombination mit ABT-530 120 mg zu einem besseren SVR bei 8-wöchiger Behandlung bei Patienten ohne Zirrhose oder in der schwer zu behandelnden Population (Patienten mit kompensierter Zirrhose) mit 12-wöchiger Behandlung. • Eine mögliche Methode („deep sequencing“) wurde hinzugefügt, um HCV-Proben zu sequenzieren. <p><u>Amendment 4</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Voraussetzungen bezüglich der Wirksamkeit (efficacy enablement criteria) wurden näher erläutert, um den Einschluss von Patienten in die Arme I (GT2-Patienten), K, M und N (GT3-Patienten) zu ermöglichen. - Es wurde näher erläutert, dass die Voraussetzungen bezüglich der Sicherheit (safety enablement criteria) abhängig von der Anzahl der Patienten mit UE (mit angemessenem Zusammenhang mit DAA) sind, die zum Abbruch des Arzneimittels führten. <p><u>Amendment 5:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • In den Armen M und N wurde die ABT-530 Dosis auf 80 mg verändert um zu untersuchen ob eine Kombination mit ABT-493 200 mg angewandt auf HCV-GT3-Infizierte mit kompensierter Zirrhose in gleichen SVR resultieren |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>würde, während die Sicherheit und Verträglichkeit verbessert wird.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weitere Daten für den Zusammenhang zwischen ABT-493 ALT-Expositions-Werten und ABT-493 Gesamt-Bilirubin-Expositions-Werten hinsichtlich des Anstiegs von Grad 2 ALT und Gesamt-Bilirubin wurden zur Verfügung gestellt. • Aktualisierte APRI-Cutoff-Werte in Einschlusskriterium 8 zur Definition nicht zirrhotischer Patienten in Teil 2, um einem präziseren APRI-Cutoff-Wert zu entsprechen. • Zu Ausschlusskriterium 7 wurde eine Begründung hinzugefügt, um Patienten mit stabiler Opiat-Substitutionstherapie (Methadon oder Buprenorphin mit oder ohne Naloxon) für mindestens 6 Monate vor dem Screening einzuschließen. • Klarstellung der Anforderungen für zusätzliche diagnostische Tests der Leber bei Patienten in Teil 2 mit einer vorherigen Diagnose von Zirrhose durch Biopsie. • Nähere Erläuterungen zum Toxizitätsmanagement und zur zusätzlichen klinischen Beratung bezüglich RBV-Dosisänderung. <p><u>Amendment 6:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Aktualisierung der vorläufigen Ergebnisse für Teil 1 und des Einschreibungsstatus von Teil 2. - In Arm J in Teil 2 wurde die Fallzahl aktualisiert, um die Zahl der eingeschlossenen Patienten richtig wieder zu geben - Die Fallzahl wurde in Arm L in Teil 2 vergrößert und die Behandlungsdauer für vorbehandelte Patienten auf 12 Wochen ausgedehnt - In die Arme M-P (12-wöchige Behandlung) in Teil 2 dürfen nur noch therapienaive, zirrhotische Patienten eingeschlossen werden. Für vorbehandelte Patienten, die schon in Arm O gemäß Amendment 5 eingeschlossen waren, wurde die Behandlungsdauer auf 16 Wochen verlängert. - Einschlusskriterien für vorbehandelte Patienten in Teil 2 wurde aktualisiert. - Aktualisierung des Erhebungszeitraums für UE, um die Sammlung von SUE |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>fortzusetzen, von 30 Tagen nachdem das Arzneimittel genommen wurde bis zum Ende der Studie.</p> <p><u>Amendment 7:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Aktualisierung mit vorläufigen Ergebnissen für Teil 2 der Studie. - Zusätzliches Studiendesign für Teil 3 und vorsezifizierte Kriterien, um die Auswertung von Teil 3 zu ermöglichen. - Die Eignungskriterien für den Einschluss von Patienten in Teil 3 wurden erweitert, um eine Auswertung in repräsentativen Patienten der HCV-infizierten Zielpopulation zu ermöglichen und um die Definition für behandlungserfahrene Patienten auf diejenigen zu erweitern, die bereits SOF in Kombination mit RBV ohne oder mit peg-IFN erhalten haben. - Aktualisierten der Einnahmebedingungen der koformulierten ABT-493/ABT-530-Tabletten in Teil 3 (Dosierung, Einnahme muss mit Nahrung erfolgen). - Aktualisierung bezüglich des Managements von Erhöhungen des ALT-Wertes im Teil 3 der Studie, um den Einschluss von Patienten mit ALT-Werten bis zu <10 ULN abzubilden. - Klärung über das Vorgehen bezüglich verbotener Therapien und begleitender Medikationen. - Einschlusskriterium 2 und 3 sowie Anforderungen an Urin-Schwangerschaftstest für Teil 3 der Studie wurden aktualisiert, um die zeitlichen Anforderungen für effektive Verhütungsmethoden und die Häufigkeit für Urin-Schwangerschaftstest während der Nachbeobachtungsphase für Patienten in Teil 3, welche nicht länger RBV erhalten, zur Verfügung zu stellen - Einschlusskriterium 8 wurde bezüglich der Anforderungen für einen FibroScan aktualisiert, um in Teil 3 der Studie einen früheren FibroScan für Patienten, die bereits eine diagnostizierte Zirrhose vor dem Screening hatten, zu erlauben. • Klärung der Kriterien für eine verlängerte Behandlung (treatment extension criteria) für Patienten in Teil 2 und der Kriterien für eine verlängerte Behandlung für die Patienten in Teil 3. <p><u>Amendment 8:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung mit vorläufigen |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | <p>Ergebnissen aus Teil 2 der Studie und Klarstellung, dass die Arme M und N nicht geöffnet werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spezifizierung, in welchen GT3-infizierten Subpopulationen in Teil 3 evaluiert werden sollen, basierend auf den unterstützenden Daten von Teil 2. • Hinzufügen des Studiendesign für Teil 4 der Studie, basierend auf der Studie M14-867 und Arm J in Teil 2. • Einschlusskriterien 6 und 8 sowie Ausschlusskriterium 10 aktualisiert, um sicher zu stellen, dass Patienten ohne Zirrhose in Teil 3 vorbehandelt sein sollten. • Klärung der Kriterien für eine verlängerte Behandlung (treatment extension criteria) für Patienten in Teil 3 und Bereitstellung der Kriterien für eine verlängerte Behandlung für die Patienten in Teil 4. • Aktualisierung der Empfehlungen für die Prüfärzte für den Fall einer Schwangerschaft eines Patienten in Teil 3 und 4 der Studie, in welcher RBV nicht verabreicht wurde. Klarstellung der Fristen innerhalb der Studie für Frauen und Männer (und deren Partnerin), während welcher eine Schwangerschaft zu vermeiden ist. • Klarstellung, dass die Sanger-Sequenzierung durchgeführt wird, falls aus Testergebnissen der Genotyp nicht identifiziert werden konnte, jedoch nicht falls der Subtyp nicht identifiziert werden konnte. |
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Männlich oder weiblich zwischen 18 und 70 Jahren (Teil 1 und 2) oder mindestens 18 Jahre (Teil 3 und 4) • Frauen, die <ul style="list-style-type: none"> · nicht gebärfähig sind · totale Abstinenz von Geschlechtsverkehr praktizieren · sexuell aktiv nur mit Frauen sind · genehmigte Methoden der Geburtenkontrolle verwenden • HCV-GT2 (Teil 1, 2 oder 4), HCV-GT3 (Teil 1, 2 oder 3) oder HCV-GT4, 5, 6 (Teil 4) laut Laboruntersuchung vom Screening. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Chronische HCV-Infektion, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> · Positiv für Anti-HCV-Antikörper oder HCV-RNA seit mindestens 6 Monaten vor dem Screening und zum Zeitpunkt des Screenings. · Positiv für Anti-HCV Antikörper und HCV-RNA zum Zeitpunkt des Screenings mit Leberbiopsie die mit chronischer HCV-Infektion übereinstimmt (oder vor der Studie durchgeführte Leberbiopsie mit Evidenz einer chronischen HCV-Infektion). • Eines des folgenden Kriterien trifft zu: <ul style="list-style-type: none"> · Therapienaiv (alle Arme): Patient hatte nie eine Behandlung für eine HCV-Infektion (nicht anwendbar auf Patienten ohne Zirrhose in Teil 3) · Vorbehandelt (alle Arme in Teil 1, 3, und 4 sowie Arm L in Teil 2): Vorhergehende Behandlung mit peg-IFN+RBV (Teil 1 und 2) oder IFN oder peg-IFN±RBV oder SOF+RBV±peg-IFN (Teile 3 und 4). • Nicht-zirrhotisch (Teil 1: alle Arme; Teil 2, 3, 4: Arme J und L (Teil 2), Arme Q und R (Teil 3) und Arm S (Teil 4) oder zirrhotisch (GT3-infizierte in Teil 2, Arme O und P; Teil 3, Arme Q und R). <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwere, lebensbedrohliche oder anders klinisch signifikanten Empfindlichkeiten gegenüber der Studienmedikation oder Teilen davon. • Schwangere Frauen, Frauen, die eine Schwangerschaft planen oder die stillend sind. Männer, deren Partnerin schwanger ist oder die eine Schwangerschaft während der Studienzeit plant. • Aktuelle (innerhalb 6 Monate vor Studienbehandlung) Geschichte eines Medikamenten- oder Alkoholmissbrauchs, der gemäß Prüfarzt eine Adhärenz zum Studienprotokoll ausschließen könnte. • Positives Testergebnis für Hepatitis B Oberflächenantigen oder Anti-HIV-Antikörper zum Screening. • HCV-Genotypisierung während dem Screening, die Koinfektion mit mehr als einem Genotypen zeigt. • Jegliche andere Lebererkrankungen außer |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | <p>HCV-Infektion.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Plasma HCV-RNA-Viruslast ≤ 10.000 IU/mL in Teilen 1 und 2 oder ≤ 1.000 IU/mL in Teilen 3 und 4 oder unquantifizierbare oder nichtnachweisbare HCV RNA beim Screening • Vorherige Exposition zu jeglichen DAA, außer SOF (ausschließlich in Teilen 3 und 4) • Einschätzung des Prüfarztes, dass der Patient aus jeglichen Gründen nicht geeignet ist ABT-493, ABT-530 oder RBV (in Teilen 1 und 2) oder koformuliertes ABT-493/ABT-530 (in Teilen 3 und 4) einzunehmen • Für Patienten mit kompensierter Zirrhose in Teilen 2 und 3: Evidenz einer Child-Pugh Klassifikation von B oder C (Score von >6) oder klinische Geschichte einer Leberdekomensation, einschließlich Aszites, blutender Varix, Einnahme von Beta-Blockern oder Diuretika oder hepatische Enzephalopathie. |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | 81 Zentren in Australien, Kanada, Frankreich, Korea, Neuseeland, Taiwan, dem Vereinigten Königreich und den Vereinigten Staaten |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p><u>Teil 1 (GT2, therapienaiv und vorbehandelt, ohne Zirrhose):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm A: ABT-493 300 mg QD+ABT-530 120 mg QD für 12 Wochen • Arm B: ABT-493 200 mg QD+ABT-530 120 mg QD für 12 Wochen • Arm C: ABT-493 200 mg QD+ABT-530 120 mg QD+RBV 1.000 mg oder 1.200 mg (gewichtsbasiert) BID für 12 Wochen <p><u>Teil 1 (GT3, therapienaiv und vorbehandelt, ohne Zirrhose):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm D: ABT-493 300 mg QD+ABT-530 120 mg QD für 12 Wochen • Arm E: ABT-493 200 mg QD+ABT-530 120 mg QD für 12 Wochen • Arm F: ABT-493 200 mg QD+ABT-530 120 mg QD+RBV 1.000 mg oder 1.200 mg (gewichtsbasiert) BID für 12 Wochen • Arm G: ABT-493 200 mg QD+ABT-530 120 mg QD für 12 Wochen <p><u>Teil 2 (GT2, therapienaiv und vorbehandelt, ohne Zirrhose):</u></p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Arm J: ABT-493 300 mg QD+ABT-530 120 mg QD für 8 Wochen <p><u>Teil 2 (GT3, therapienaiv und vorbehandelt, ohne Zirrhose):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm L_{TN}: ABT-493 300 mg QD+ABT-530 120 mg QD für 8 Wochen (therapienaive Patienten) • Arm L_{TE}: ABT-493 300 mg QD+ABT-530 120 mg QD für 12 Wochen (vorbehandelte Patienten) <p><u>Teil 2 (GT3, therapienaiv, mit kompensierter Zirrhose):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm O: ABT-493 300 mg+ABT-530 120 mg QD für 12 Wochen • Arm P: ABT-493 300 mg QD+ABT-530 120 mg QD+RBV 800 mg QD für 12 Wochen <p><u>Teil 3 (GT3, therapienaiv, mit kompensierter Zirrhose):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm Q: ABT-493 300 mg QD+ABT-530 120 mg QD für 12 Wochen <p><u>Teil 3 (GT3, vorbehandelt, ohne Zirrhose):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm Q: ABT-493 300 mg QD+ABT-530 120 mg QD für 12 Wochen • Arm R: ABT-493 300 mg QD+ABT-530 120 mg QD für 16 Wochen <p><u>Teil 4 (GT 2, 4, 5, 6, therapienaiv und vorbehandelt, ohne Zirrhose):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm S: ABT-493 300 mg QD+ABT-530 120 mg QD für 8 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 | <p><u>Primäre Zielkriterien:</u></p> <p>In Teil 1 bis 4 der Studie Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit ABT 493/ABT-530 ohne oder mit RBV bei erwachsenen Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom GT2, 3, 4, 5, oder 6 mit oder ohne Zirrhose. Für Teil 4 zusätzlich die Wirksamkeit (SVR₁₂) einer Behandlung mit ABT 493/ABT-530 bei GT2-infizierten DAA-naiven Patienten ohne Zirrhose im Vergleich zu historischen SVR₁₂ einer Behandlung mit SOF+RBV bei GT2-infizierten DAA-naiven Patienten ohne Zirrhose.</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <p>Weitere Zielkriterien waren die Bestimmung der Pharmakokinetik von ABT-493, ABT-530 und RBV sowie das Auftreten und Fortbestehen von Virusvarianten während</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | dieser Behandlung. <u>Weitere Zielkriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • SF-36v2 • WPAI-HCV • EQ-5D-5L • FSS • HCVTSat • Unerwünschte Ereignisse |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Bei einer SVR ₁₂ von 96%, würden 25 Patienten pro Arm in einem zweiseitigen 95%-Konfidenzintervall von [80%; 99%], 50 Patienten pro Arm in einem zweiseitigen 95%-Konfidenzintervall von [87%; 99%], und 100 Patienten pro Arm in einem zweiseitigen 95%-Konfidenzintervall von [90%, 98%] resultieren. Bei einer SVR ₁₂ von 95%, würden 60 Patienten pro Arm in einem zweiseitigen 95%-Konfidenzintervall von [86%, 98%] resultieren (Wilson Score Methode). In Teil 4 wäre die Power bei 90 Patienten und einer angenommenen SVR ₁₂ von 97% größer als 80% um die Nichtunterlegenheit gegen die aktuelle Standardtherapie nachzuweisen |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | <ul style="list-style-type: none"> - Eine Interimanalyse nachdem alle Patienten in Teil 1 die Visite 4 Wochen nach Ende der Behandlung abgeschlossen haben oder die Behandlung vorzeitig abgebrochen haben. - Eine zweite Interimanalyse nachdem alle Patienten in Teil 2 die Visite 4 Wochen nach Ende der Behandlung abgeschlossen haben oder die Behandlung vorzeitig abgebrochen haben |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Computer-generierte Randomisierung mittels IRT |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | <u>Teil 1:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierung 1:1:1 in Arme A, B, C (GT2) und 1:1:1 in Arme D, E, F, G (GT3) • Stratifizierung in therapienaive oder vorbehandelte Patienten <u>Teil 2:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Arme H, I, J sind offen • Randomisierung 1:1:1 in Arme H, I, J |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | (GT2) <ul style="list-style-type: none"> • Arme K und L (GT3 ohne Zirrhose) • Arme M, N, O, P (GT3 mit kompensierter Zirrhose) • Stratifizierung in therapienaive oder peg-IFN+RBV-vorbehandelte Patienten <u>Teil 3:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierung 1:1 in Arme Q, R • Stratifizierung in Zirrhose oder keine Zirrhose; therapienaive oder vorbehandelte Patienten <u>Teil 4:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 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 | Computergenerierte Randomisierung mittels IRT |
| 10 | Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Computergenerierte Randomisierung mittels IRT |
| 11 | Verblindung | |
| 11a | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | a) nein b) nein c) nein |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Nicht relevant, da Studie nicht verblindet ist. |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | Analysepopulationen: <u>ITT-Population:</u> Alle eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben <u>mITT-GT-Population:</u> Alle Patienten aus der ITT-Population, exklusive Patienten mit unzulässigem GT gemäß phylogenetischer Analyse <u>mITT-GT-VF-Population:</u> Alle Patienten aus der mITT-GT-Population, exklusive Patienten die aus anderen Gründen als virologischem Versagen kein SVR ₁₂ erreicht haben (mITT-GT-VF) <u>Safety-Population:</u> Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <p>erhalten haben</p> <p><u>Pharmakokinetische Population:</u></p> <p>Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und von denen eine pharmakokinetische Probe genommen wurde</p> <p>Analysen</p> <p><u>Primärer Wirksamkeitszielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl und Anteil der Patienten mit SVR₁₂ (HCV RNA <LLOQ 12 Wochen nach der letzten Studienmedikation) - 95%-Konfidenzintervall mittels Wilson Score Methode für Anzahl und Anteil an Patienten mit SVR₁₂ - Unterschiede zwischen den SVR-Raten zwischen den Armen innerhalb der Kohorte für jeden Teil der Studie, verglichen unter Verwendung des exakten Test von Fischer. <p><u>Sekundäre Wirksamkeitszielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, die ein SVR₄ erreichen (HCV-RNA <LLOQ 4 Wochen nach der letzten Studienmedikation) • Anteil der Patienten, die ein virologisches Versagen während der Behandlung haben • Anteil der Patienten, die einen Relapse nach der Behandlung haben • Pharmakokinetische Eigenschaften mittels Median, Mittelwert und Standardabweichung untersuchen • Auftreten und Beständigkeit von viralen Varianten während der Behandlung mit den Studiensubstanzen |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <p>Subgruppenanalysen für SVR₁₂:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HCV-Genotyp 2, 3, 4, 5, 6 - HCV-Genotyp-Subtyp (1a, 1b, 4a, etc.) - HCV Vorbehandlung (therapienaiv oder vorbehandelt) <ul style="list-style-type: none"> · Für vorbehandelte Patienten in Teil 1-2, Art des nicht Ansprechens auf die vorherige Behandlung · Für vorbehandelte Patienten in Teil 3-4, Art der vorherigen Regime (IFN- oder SOF-basiert) - IL28B-Genotyp (CC oder nicht-CC) - Geschlecht (männlich oder weiblich) - Alter (<65 oder ≥65 Jahre; <75 oder ≥75 Jahre [nur in Teil 3-4]) |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> - Rasse (Weiß, Schwarz/Afro-Amerikanisch, Asiatisch oder andere) und (Schwarze, nicht-Schwarze) - Ethnizität (Spanisch-Nord-Amerikanisch oder Lateinamerikaner oder nicht-Spanisch-Nord-Amerikanisch oder Lateinamerikaner) - BMI (<30 oder ≥30 kg/m²) - Baseline HCV-RNA-Level (<1.000.000 oder ≥1.000.000 IU/mL; <6.000.000 oder ≥6.000.000 IU/mL; <10.000.000 oder ≥10.000.000 IU/mL); - Baseline-Fibrose-Stadium (F0 – F1, F2, F3, oder F4) - Baseline Child-Pugh Wert (5 oder ≥6) für Patienten mit kompensierter Zirrhose (Arme O und P in Teil 2, Arme Q und R in Teil 3) - Baseline Thrombozytenzahl - Baseline Albumin (<35, ≥35 g/L); - Baseline Alpha Fetoprotein (<20, ≥20 ng/mL) für Patienten mit kompensierter Zirrhose (Arme O und P in Teil 2, Arme Q und R in Teil 3) - Baseline Kreatinin-Clearance (<60, ≥60 bis <90, ≥90 mL/min); - Baseline eGFR (<60, ≥60 bis <90, ≥90 mL/min/1.73 m²); - Konsum von Drogen via Injektion (Ja/Nein oder unbekannt) - Patienten auf stabiler Opiat-Substitutionstherapie (Ja/Nein); - Festgestellter Polymorphismus bei Baseline (nur mITT-GT-VF-Population) - Benutzung eines Protonen-Pumpen-Inhibitors (Ja/Nein); - DAA Einhaltung (Ja/Nein); - Geografische Region (Nord Amerika, Europa, Rest der Welt); - Land (sowie angemessen) - Vorliegen von Baseline Resistenzen (Jede NS3/4A Variante [Ja/Nein]; Jede NS5A Variante [Ja/Nein]; Alle NS3/4A und jede NS5A [Ja/Nein], irgendwelche NS3/4A oder irgendwelche NS5A [Ja/Nein]) und (nur NS3/4A, nur NS5A, beide NS3 / 4A und NS5A oder keine); - Baseline HOMA-IR (<2 oder ≥2 mU × mmol/L²) (ausschließlich Teil 3-4) |
| Resultate | | |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <p>a)</p> <p><u>Teil 1 (GT2, therapienaiv und vorbehandelt, ohne Zirrhose):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm A: 25 Patienten • Arm B: 24 Patienten • Arm C: 25 Patienten <p>Gesamt: 74 Patienten</p> <p><u>Teil 1 (GT3, therapienaiv und vorbehandelt, ohne Zirrhose)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm D: 30 Patienten • Arm E: 31 Patienten • Arm F: 31 Patienten • Arm G: 30 Patienten <p>Gesamt: 122 Patienten</p> <p><u>Teil 2 (GT2, therapienaiv und vorbehandelt, ohne Zirrhose):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm J: 55 Patienten <p><u>Teil 2 (GT3, therapienaiv und vorbehandelt, ohne Zirrhose):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm L: 53 Patienten <p><u>Teil 2 (GT3, therapienaiv, mit kompensierter Zirrhose):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm O: 28 Patienten • Arm P 27 Patienten <p>Gesamt: 55 Patienten</p> <p><u>Teil 3 (GT3, therapienaiv, mit kompensierter Zirrhose):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm Q: 40 Patienten <p><u>Teil 3 (GT3, vorbehandelt, ohne Zirrhose):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm Q: 22 Patienten • Arm R: 22 Patienten <p><u>Teil 3 (GT3, vorbehandelt, mit kompensierter Zirrhose):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm R: 48 Patienten <p><u>Teil 4 (GT 2, 4, 5, 6, therapienaiv und vorbehandelt, ohne Zirrhose):</u></p> <p>Arm S: 203 Patienten</p> <p>b)</p> <p><u>Teil 1 (GT2, therapienaiv und vorbehandelt, ohne Zirrhose):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm A: 25 Patienten • Arm B: 24 Patienten |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Arm C: 25 Patienten <p>Gesamt: 74 Patienten</p> <p><u>Teil 1 (GT3, therapienaiv und vorbehandelt, ohne Zirrhose)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm D: 30 Patienten • Arm E: 30 Patienten • Arm F: 31 Patienten • Arm G: 30 Patienten <p>Gesamt: 121 Patienten</p> <p><u>Teil 2 (GT2, therapienaiv und vorbehandelt, ohne Zirrhose):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm J: 54 Patienten <p><u>Teil 2 (GT3, therapienaiv und vorbehandelt, ohne Zirrhose):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm L: 53 Patienten <p><u>Teil 2 (GT3, therapienaiv, mit kompensierter Zirrhose):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm O: 28 Patienten • Arm P 27 Patienten <p>Gesamt: 162 Patienten</p> <p><u>Teil 3 (GT3, therapienaiv, mit kompensierter Zirrhose):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm Q: 40 Patienten <p><u>Teil 3 (GT3, vorbehandelt, ohne Zirrhose):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm Q: 22 Patienten • Arm R: 22 Patienten <p><u>Teil 3 (GT3, vorbehandelt, mit kompensierter Zirrhose):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm R: 47 Patienten <p><u>Teil 4 (GT 2, 4, 5, 6, therapienaiv und vorbehandelt, ohne Zirrhose):</u></p> <p>Arm S: 203 Patienten</p> <p>c)</p> <p><u>GT2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Arm A: 25 Patienten - Arm B:24 Patienten - Arm C:25 Patienten - Arm J:54 Patienten <p><u>GT3</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Arm D: 30 Patienten - Arm E: 30 Patienten - Arm F: 31 Patienten - Arm G: 30 Patienten - Arm L: 53 Patienten |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|--|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> · 8 Wochen: 29 Patienten · 12 Wochen: 24 Patienten - Arm O: 28 Patienten · 12 Wochen: 24 Patienten · 16 Wochen: 4 Patienten - Arm P: 27 Patienten |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Siehe Flow-Chart |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Erster Patient, ersten Besuch: 19.09.2014 Letzter Patient, letzter Besuch für die primäre Analyse: 25.10.2016 |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | |
| <p>Abkürzungen: ABT-493: Glecaprevir; ABT-530: Pibrentasvir; ALT: Alanin-Aminotransferase; APRI: AST-Thrombozyten-Verhältnis-Index; BID: bis in die (zweimal täglich); BMI: Body-Mass-Index; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FSS: Fatigue Severity Scale; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; EQ-5D-5L: Euro-QoL-5 Dimensions-5 Level; HCVTSat: Hepatitis C Virus Treatment Satisfaction; HOMA-IR: Homeostasis Model of Assessment – Insulin Resistance; IFN: Interferon; IL: Interleukin; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention to treat; IU: Internationale Einheit; KI: Konfidenzintervall; LLOQ: Untere Quantifizierbarkeitsgrenze; mITT-GT-VF: modifizierte ITT-Genotyp-virologisches Versagen; NS: Nichtstruktur; peg-IFN: pegyliertes Interferon; QD: quaque die (einmal täglich); RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SF-36v2: Short Form-36; SOF: Sofosbuvir; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obere Normgrenze; WPAI-HCV: Work Productivity and Activity Impairment – Hepatitis C Virus Questionnaire a: nach CONSORT 2010.</p> | | |

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

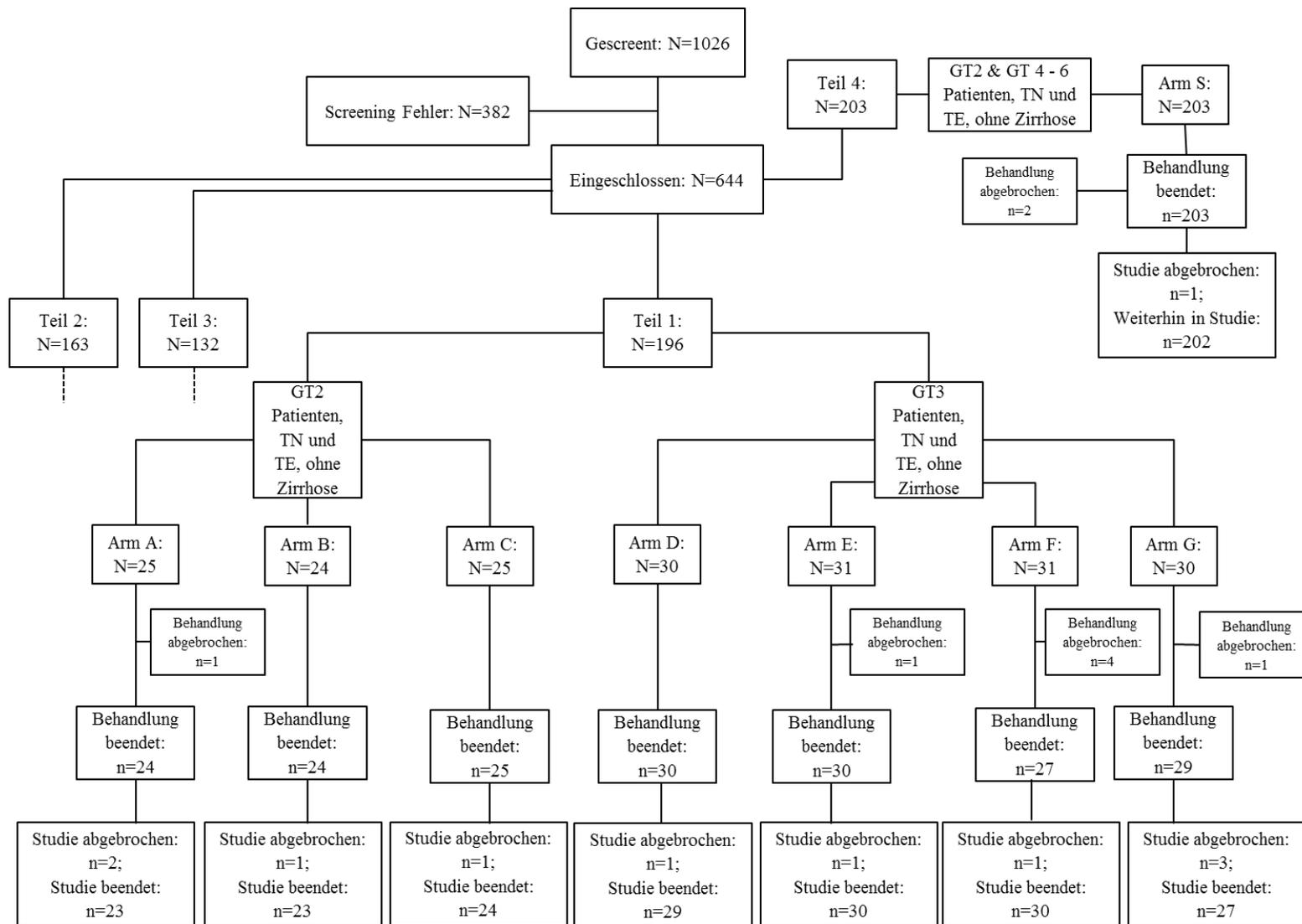


Abbildung wird fortgesetzt

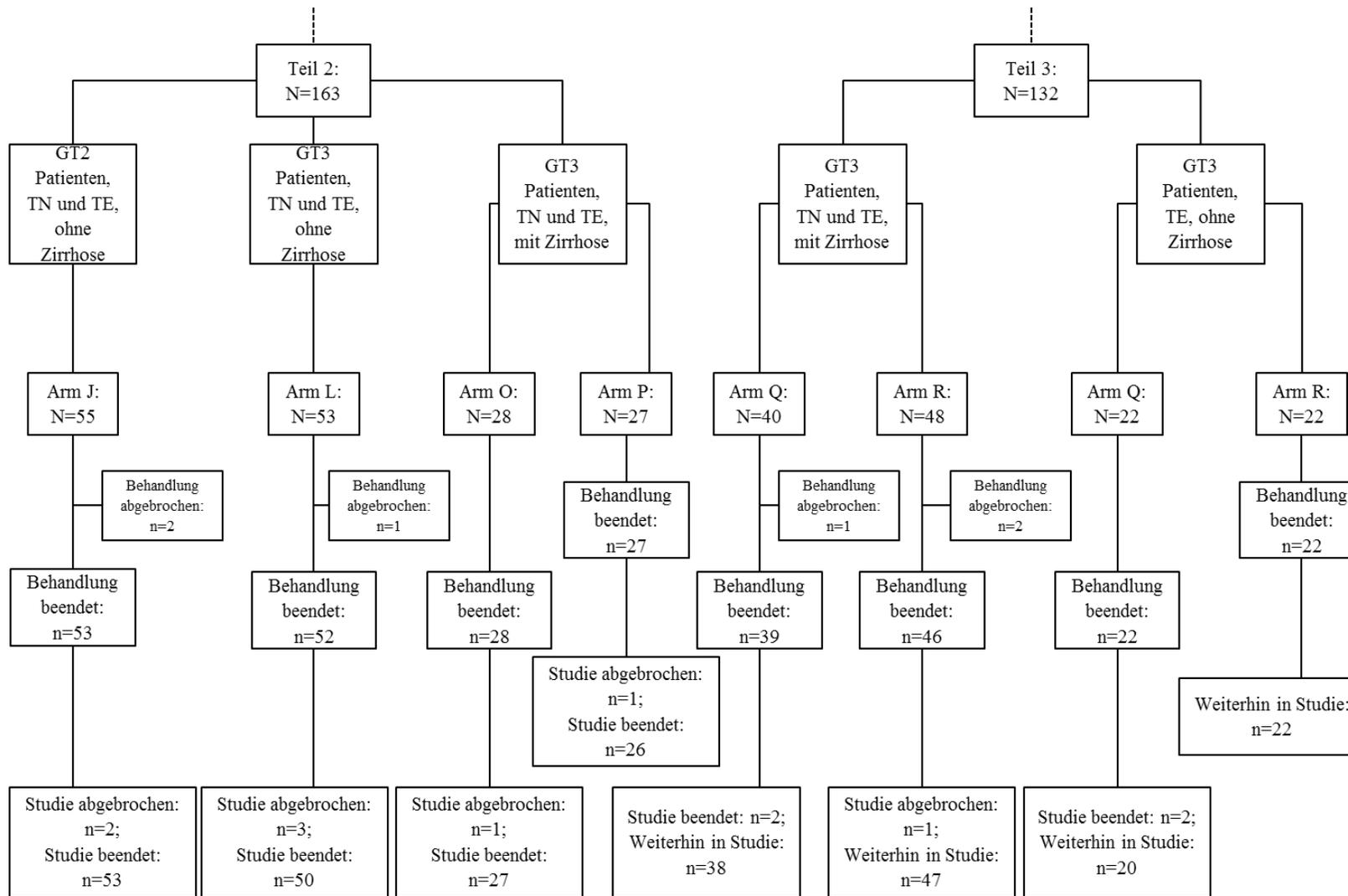


Abbildung 16: Flow-Chart der Studie M14-868 (SURVEYOR-II)

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <p>in Südafrika und GT6 in Südostasien vorzufinden. Abhängig von verschiedenen Risikofaktoren, entwickeln zwischen 10-40% der Patienten mit chronischer HCV eine Zirrhose. Patienten mit einer HCV/HIV-Koinfektion haben eine schlechtere Prognose als HCV monoinfizierte Patienten, mit einer beschleunigten Auftreten von Lebererkrankungen welche zu einer Zirrhose führen (6 bis 10 Jahre vs. 10 bis 20 Jahre) und hepatischer Dekompensation.</p> <p>HCV und HIV Koinfektion ist Verbunden mit Progression zu hepatischer Fibrose und höheren Raten von Leber Dekompensationen und Tod, verglichen mit HCV mono-Infektionen und Lebererkrankungen ist eine der führenden nicht-AIDS- bezogenen Mortalitäten bei HIV-infizierten Patienten.</p> <p>In verschiedenen klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die Wirksamkeit von DAA-basierten Therapien bei HCV monoinfizierten Patienten und HCV/HIV koinfizierten Patienten die gleiche zu sein scheint.</p> <p>ABT-493 ist ein NS3/4A PI mit starker und pangenotypischer Aktivität. Der Wirkstoff zeigt eine hohe genetische Barriere gegen Resistenzen mit Wirksamkeit gegen häufige Varianten, die nach Exposition gegenüber PI der ersten Generation entstehen. ABT-530 ist ein NS5A-Inhibitor mit pangenotypischer Aktivität und einer hohen genetischen Resistenzbarriere für alle gängigen Einzel-Nukleotid-Veränderungen in NS5A bei allen Genotypen.</p> |
| Methoden | | |
| 3 | Patienten (z. B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan) | <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - mind. 18 Jahre alt zum Screening-Zeitpunkt, männlich oder weiblich, (postmenopausal oder dauerhafte Sterilität durch Operation, gebärfähige Patientinnen mussten zustimmen, ab Tag 1 bis 30 Tage nach der letzten Dosis Studienmedikation mindestens eine im Protokoll festgelegte Verhütungsmethode zu verwenden) - Laborwerte zur Bestimmung des HCV-GT1-6 Infektion beim Screening - Positiven für Anti-HCV-Antikörper und eine Plasma HCV RNA ≥ 1.000 IU/mL beim Screening |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>- Chronische HCV-Infektion definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Positiv für Anti-HCV-Antikörper oder HCV RNA mindestens 6 Monate vor Screening · Leberbiopsie, die mit chronischer HCV-Infektion übereinstimmt · ALT-Werte für mindestens 6 Monate vor Screening <ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsnaiv (z. B. der Patient hat keine Dosis eines zugelassenen oder in der Entwicklung befindlichen Anti-HCV-Therapie erhalten) oder vorbehandelt (der Patient hat auf frühere Therapie mit IFN oder peg-IFN±RBV oder SOF+RBV±peg-IFN versagt). GT3-Patienten müssen HCV-Behandlungsnaiv sein. • Der BMI ist >18.0 kg/m² zur Zeit des Screenings • Die Patienten müssen als nicht zirrhotisch oder zirrhotisch dokumentiert sein • Positives Ergebnis für Anti-HIV-Antikörper beim Screening • Behandlungserfahrung für jede Antiretroviral Therapie (ART) (und hat auch keine Absicht bei einer ART-Studie teilzunehmen während dieser Studie) oder eine stabile, befähigte HIV-1 ART Behandlung mindestens 8 Wochen vor dem Screening (HIV-1 ART Regime können dem Protokoll entnommen werden). • Therapienaive für jegliche ART (und hatten keine Pläne eine ART zu beginnen während sie an der Studie teilnahmen) oder ein stabiles ART-Regime seit mind. 8 Wochen vor dem Screening erhalten <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Weibliche Patienten, die schwanger sind, stillend oder planen während der Studie oder bis etwa 30 Tage nach der Studie schwanger zu werden • Kürzliche (innerhalb 6 Monate vor Studienbeginn) Vorgeschichte von Medikamenten- oder Alkoholmissbrauch, welche nach Meinung des Prüfarztes den Patienten an der Befolgung des Protokolls verhindern könnte • Positives Testresultat beim Screening für Hepatitis B-Oberflächenantigen • HCV-Genotyp durchgeführt während des Screenings weist auf HCV-GT3 bei einem Patienten mit früherer HCV |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | Behandlung hin <ul style="list-style-type: none"> • HCV-Genotyp-Test beim Screening indiziert Koinfektion mit mehr als einem HCV-Genotyp • Positive Testresultate für HIV-2-Antikörper beim Screening • Jegliche andere Lebererkrankungen außer HCV-Infektion • Jegliche Zweifel des Prüfarztes zur Eignung des Patienten, ABT-493/ABT-530 zu erhalten • Schwere, lebensbedrohliche oder andere signifikante Empfindlichkeiten gegen einen der Inhaltsstoffe der Studienbehandlung |
| 4 | Intervention | Etwa 160 Patienten werden zu einem der 2 Behandlungsarme zugewiesen: <ul style="list-style-type: none"> - Arm A: HCV-GT1-6/HIV-1-koinfizierte nicht zirrhotische Patienten werden mit ABT-493/ABT-530 (300 mg/120 mg) einmal täglich für 8 Wochen behandelt - Arm B: HCV-GT1-6/HIV-1-koinfizierte Patienten mit kompensierter Zirrhose werden mit ABT-493/ABT-530 (300 mg/120 mg) einmal täglich für 12 Wochen behandelt |
| 5 | Ziele | Die primären Ziele dieser Studie sind der Vergleich der SVR ₁₂ -Raten bei 8 oder 12 Wochen Behandlung mit ABT-493/ABT-530 in Patienten mit HCV-Infektion vom GT1-6 mit HIV-Koinfektion bis zu einer vorbestimmten Grenze, basierend auf historischen SVR ₁₂ -Raten des derzeitigen Behandlungsstandards. Zudem wird die Sicherheit der Behandlung mit ABT-493/ABT-530 für 8 oder 12 Wochen in Patienten HCV-Infektion vom GT1-6 mit HIV-Koinfektion mit oder ohne Zirrhose bewertet. |
| 6 | Zielkriterien (z. B. Methoden zur Datengewinnung) | <u>Primäre Zielkriterien:</u> Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war SVR ₁₂ (HCV RNA <LLOQ 12 Wochen nach der letzten Dosis Studienmedikation) nach 8 oder 12 Wochen Behandlung mit ABT-493/ABT-530 bei Patienten mit HCV-Infektion vom GT1-6 mit HIV-1-Koinfektion gegenüber einem prädefiniertem Grenzwert basierend auf historischen SVR ₁₂ -Raten der derzeitigen Standardbehandlung (z. B. SOF/LDV für 12 Wochen oder EBR/GZR für 12 Wochen) und die Beurteilung der Sicherheit der Therapie mit ABT- |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--------------------|---|
| | | <p>493/ABT-530 bei Patienten mit HCV-Infektion vom GT1-6 mit HIV-1-Koinfektion bei einer 8 oder 12-wöchigen Therapiedauer.</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit virologischem Versagen während der Behandlung - Anteil der Patienten mit Rückfall nach Behandlungsende <p><u>Weitere Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pharmakokinetik von ABT-493 und ABT-530 - Die Berechnung des Anteils von HIV-1/HCV-koinfizierten Patienten bei stabiler ART, welche eine HIV-RNA-Suppression bis zum Behandlungsende mit DAA und 12 Wochen nach Behandlungsende mit DAA aufrecht erhalten - Die Bewertung des Auftretens von HCV Resistenz-assoziierten Varianten bei Patienten mit virologischem Versagen - Die Bewertung des Auftretens von HIV Resistenz-assoziierten Varianten bei Patienten mit virologischem Versagen. |
| 7 | Fallzahlbestimmung | <p>Es ist geplant, dass etwa 160 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Ein Maximum von etwa 110 HCV-GT1-infizierten Patienten soll eingeschlossen werden. Es wird angenommen, dass ein Minimum von 10% (n=16) der gesamten Studienpopulation Patienten mit kompensierter Zirrhose sein werden. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt SVR₁₂ wird für die ITT-Population beurteilt.</p> <p>Mit 160 Patienten und unter der Annahme, dass 97% der Patienten SVR₁₂ erreichen, weist diese Studie eine Power >90% auf, um die nicht Unterlegenheit zu der historischen SVR₁₂ mittels eines Test mit einer Stichproben durch EAST 6.3 zu zeigen.</p> |
| 8 | Zuordnungsmethode | <p>Allen Patienten wurde beim Screening mit Hilfe eines IRT eine individuelle Patientenummer zugeordnet. Für die Aufnahme der Patienten in die Studie benutzte der jeweilige Standort das IRT-System, um eine individuelle Patientenummer zu erhalten.</p> <p>Da es sich um eine einarmige Studie handelt, gab es keine Zuordnungsmethode.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| 9 | Verblindung | Es fand keine Verblindung statt (offen). |
| 10 | Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode) | Kleinste Analyseeinheit: Patient |
| 11 | Statistische Methoden | <p>Analysepopulationen:</p> <p><u>ITT-Population:</u> Alle eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben</p> <p><u>mITT-GT-Population:</u> Alle Patienten aus der ITT-Population, exklusive Patienten mit ungeeignetem GT gemäß phylogenetischer Analyse</p> <p><u>mITT-GT-VF-Population:</u> Alle Patienten aus der mITT-GT-Population, exklusive Patienten, die keine SVR₁₂ aus anderen Gründen als virologischem Versagen erreichten</p> <p><u>Safety-Population:</u> Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben</p> <p>Analysen:</p> <p>Alle statistische Tests und Konfidenzintervalle werden zweiseitig mit einem α-Level von 0,05 durchgeführt. Deskriptive Statistik, wie die Anzahl der Beobachtungen, der Mittelwert und die SD für stetige Variablen, sowie die Anzahl und prozentuellen Anteile diskreter Variablen werden bereitgestellt.</p> <p>Analysen werden für die ITT-Population, die mindestens eine Dosis des Studien-Medikaments erhalten haben, ausgeführt</p> <p><u>Software:</u></p> <p>Statistische Analysen wurden mit der Statistiksoftware SAS[®] (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt.</p> <p><u>Primärer Wirksamkeits-Endpunkt (SVR₁₂):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> SVR₁₂ (HCV RNA <LLOQ 12 Wochen nach der letzten aktuellen Dosis der Studienmedikation) in der ITT-Population. Die Anzahl und Anteil der Patienten in der ITT-Population, welche ein SVR₁₂ erreichen werden mittels einem beidseitigen 95%-Konfidenzintervall, kalkuliert unter Verwendung der normalen Annäherung zu der binominalen Verteilung. Sollte die SVR-Rate 100% sein, wird die Wilson's Score Methode verwendet, um das Konfidenzintervall zu kalkulieren. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p><u>Sekundäre Wirksamkeits-Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit virologischem Versagen während der Behandlung (definiert als Zunahme von $>1 \log_{10}$ IU/mL über dem Tiefstand während der Behandlung, bestätigte HCV-RNA ≥ 100 IU/mL nachdem HCV-RNA $< \text{LLOQ}$ während der Behandlung oder HCV-RNA $\geq \text{LLOQ}$ zum Ende der Behandlung mit mindestens 6 wöchiger Behandlung erzielt wurde) • Anteil der Patienten mit einem Rückfall nach der Behandlung (definiert als bestätigt durch HCV-RNA $\geq \text{LLOQ}$ zwischen Ende der Behandlung und 12 Wochen nach der letzten Behandlungsdosis jeglicher Studienmedikation für Patienten, die am Ende der Behandlung HCV-RNA $< \text{LLOQ}$ erreichten; Patienten mit einer erneuten Infektion werden separat zusammengefasst) <p>Die Anteile (und zweiseitigen Wilson-Score Konfidenzintervalle) der Patienten mit SVR₁₂ in der ITT-Population werden für folgende Subgruppen bearbeitet, falls die Daten vorhanden sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HCV-Genotypen (1, 2, 3, 4, 5 oder 6) und Subtypen • Vorherige HCV Behandlungsgeschichte <ul style="list-style-type: none"> ○ Für Behandlungserfahrene Patienten, Art des nicht-Ansprechens zu vorherigen Behandlungen • Vorherige SOF-Erfahrung (DAA-naiv, SOF-erfahren) • Bestehen einer Zirrhose (Ja [Arm A] oder Nein [Arm B]) • IL28B Genotyp (CC oder nicht-CC) und (CC, CT oder TT) • Geschlecht (weiblich oder männlich) • Alter (< 65 oder ≥ 65 Jahre) und (< 75 oder ≥ 75 Jahre) • Rasse (Weiß, Schwarz/Afro-Amerikanisch, Asiatisch oder andere) oder (Schwarze, nicht-Schwarze) • Ethnizität (Spanisch-Nord-Amerikanisch oder Lateinamerikaner oder nicht-Spanisch-Nord-Amerikanisch oder |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Lateinamerikaner)</p> <ul style="list-style-type: none"> • BMI (<25, ≥25 to <30, or ≥30 kg/m²) • Baseline HCV-RNA-Level (<6.000.000 oder ≥6.000.000 IU/mL) und (<2.000.000, ≥2.000.000 bis <6.000.000, ≥6.000.000 bis <10.000.000, oder ≥10.000.000 IU/mL) • Baseline HOMA-IR (<2 oder ≥2 mU × mmol/L²) und (<3 oder ≥3 mU × mmol/L²) • Baseline-Fibrose-Stadium (F0 – F1, F2, F3, or F4 [falls verfügbar]) • Baseline Thrombozytenzahl (<100 oder ≥100 × 10⁹/L) and (<120 or ≥120 × 10⁹/L) • Baseline GGT (≤ULN oder >ULN); • Baseline LDL (<88, ≥88 bis <119, oder ≥119 mg/dL); • Baseline APRI (<1 oder ≥1); • Baseline FIB-4 (<1,45, ≥1,45 bis ≤3,25, oder >3,25); • Baseline AST/ALT Verhältnis (<1 oder ≥1); • Geografische Region (Nord Amerika, Europa, Rest der Welt); • Land (sowie angemessen) • Vorgeschichte einer diabetischen Erkrankung (Ja/Nein); • Vorgeschichte einer Blutungsstörung (Ja/Nein); • Vorgeschichte einer Depression oder bipolaren Störung (Ja/Nein); • Vorgeschichte einer Kardiovaskulären Erkrankung (Ja/Nein); • Ehemaliger Drogenabhängiger von injizierbaren Drogen (Ja, innerhalb der letzten sechs Monate; Ja, vor mehr als 12 Monaten; nein); • Patienten auf stabiler Opiat-Substitutionstherapie (Ja/Nein); • Beschwerden beim Studien-Medikament (Ja/Nein); • HIV ART (für die auf stabiler ART) • Baseline CD4+ Anzahl (≤50, >50 bis <200, 200 bis <350, 350 bis <500, oder ≥500 Zellen/mm³) • Präsenz von Baseline Resistenz- |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|--|
| | | assoziierten Varianten (Ja/Nein). Nur für Patienten mit kompensierter Zirrhose: <ul style="list-style-type: none"> • Baseline Child-Pugh-Score (5, 6, oder >6) • Baseline APRI (≤ 2 oder > 2) • Baseline Thrombozyten (< 90 oder $\geq 90 \times 10^9/L$; < 50 oder $\geq 50 \times 10^9/L$; < 100 oder $\geq 100 \times 10^9/L$; < 150 oder $\geq 150 \times 10^9/L$); • Baseline Albumin (< 35 oder ≥ 35 g/L); • Jede Baseline Thrombozyten $< 90 \times 10^9/L$ und Baseline Albumin < 35 g/L. |
| | Resultate | |
| 12 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | Siehe Flow-Chart |
| 13 | Aufnahme / Rekrutierung | Screening und Behandlung der Patienten 17.05.2016 bis 31.03.2016. Die Studie wurde regulär beendet |
| <p>Abkürzungen: ABT-493: Glecaprevir; ABT-530: Pibrentasvir; AIDS: erworbenes immunschwachesyndrom; ALT: Alanin-Aminotransferase; APRI: AST-Thrombozyten-Verhältnis-Index; ART: Antiretrovirale Therapie; AST: Aspartat-Aminotransferase; BMI: Body-Mass-Index; CD4: cluster of differentiation; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; DCV: Daclatasvir; DSV: Dasabuvir; EBR: Elbasvir; FIB: Fibrinogen; GT: Genotyp; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; GZR: Grazoprevir; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; HOMA-IR: Homeostasis Model of Assessment – Insulin Resistance; IFN: Interferon; IL: Interleukin; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention to treat; IU: Internationale Einheit; LDL: Low Density Protein; LDV: Ledipasvir; LLOQ: Untere Quantifizierbarkeitsgrenze; mITT-GT-VF: modifizierte ITT-Genotyp-virologisches Versagen; NS: Nichtstruktur; OBV: Ombitasvir; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PI: Proteaseinhibitor; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; PT: Preferred Term; PTV: Paritaprevir; QD: quaque die (einmal täglich); RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; SOF: Sofosbuvir; SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen; ULN: Obere Normgrenze</p> <p>a: TREND Statement www.cdc.gov/trendstatement/</p> | | |

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

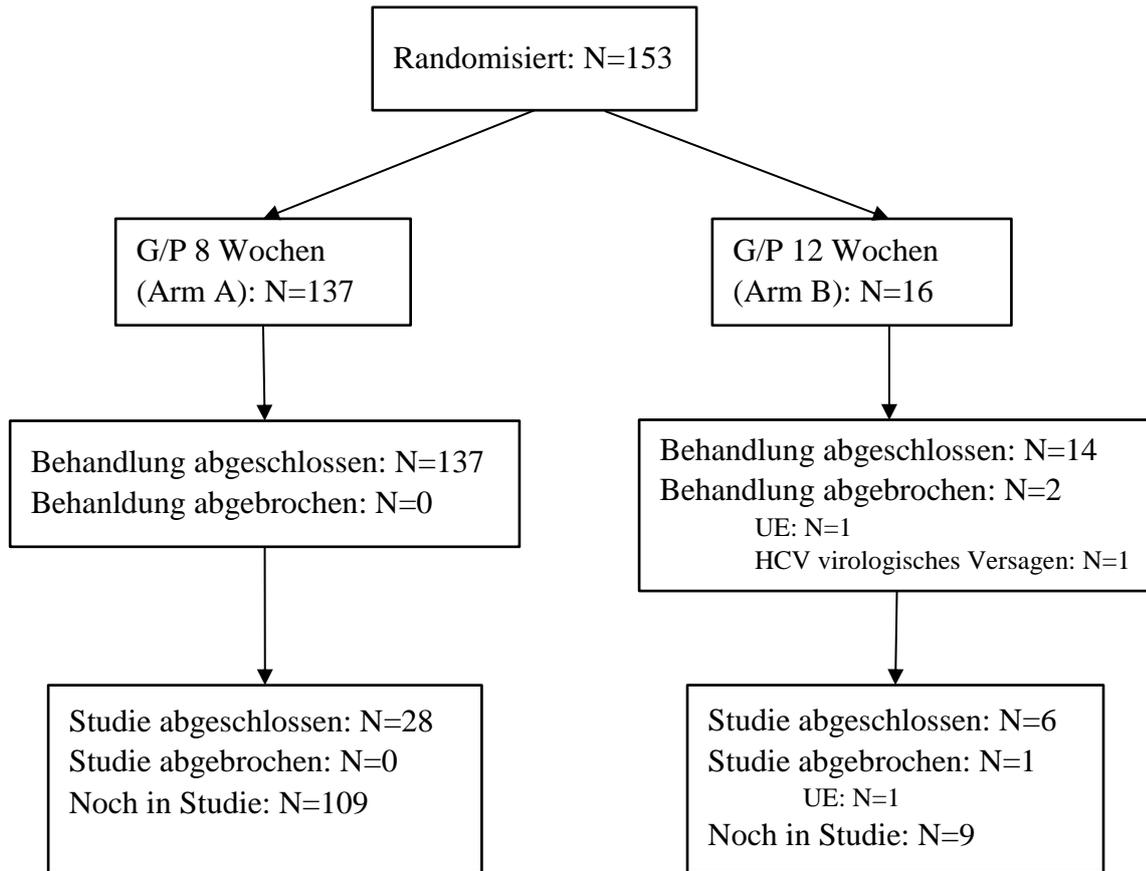


Abbildung 9: Flow-Chart der Studie M14-730 (EXPEDITION-II)

Tabelle 4-501 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie M13-596 (MAGELLAN-II)

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|----------------------------------|---|---|
| Titel und Zusammenfassung | | |
| 1 | <p data-bbox="292 376 355 409">Titel</p> <p data-bbox="292 611 499 645">Zusammenfassung</p> | <p data-bbox="882 376 1394 566">Eine einarmige, offene, multizentrische Studie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von ABT-493/ABT-530 bei erwachsenen Patienten nach Leber- oder Nierentransplantation mit chronischer HCV-Infektion vom GT1-6 (MAGELLAN-2).</p> <p data-bbox="882 611 1394 1014">Dies ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit einer 12-wöchigen Therapie mit ABT-493/ABT-530 in Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom GT1-6, welche eine Primärtransplantation der Leber oder Niere erhalten haben und welche entweder Therapienaiv sind oder eine Vortherapie mit IFN oder peg-IFN±RBV oder SOF mit RBV ±peg-IFN erhalten haben (außer Patienten mit HCV-GT3, die Therapienaiv sein mussten).</p> <p data-bbox="882 1014 1329 1081">Die Studie setzt sich zusammen aus zwei Zeiträumen:</p> <p data-bbox="882 1081 1129 1115">Behandlungszeitraum:</p> <p data-bbox="882 1126 1361 1216">Geeignete Patienten erhalten 12 Wochen ABT-493/ABT-530 300 mg/120 mg QD für 12 Wochen.</p> <p data-bbox="882 1216 1193 1249">Nachbeobachtungszeitraum:</p> <p data-bbox="882 1261 1385 1440">Patienten, die den Behandlungszeitraum abgeschlossen oder vorzeitig beendet haben, werden für weitere 24 Wochen im Hinblick auf Sicherheit, HCV-RNA Konzentration und Aufkommen und Fortbestehen von resistenten viralen Varianten monitoriert.</p> |
| Einleitung | | |
| 2 | Hintergrund | <p data-bbox="882 1507 1394 1787">Die chronische HCV-Infektion ist ein globales Gesundheitsproblem mit über 130-184 Millionen Infizierten weltweit. Es gibt sieben verschiedene HCV-Genotypen, wobei der GT1 weltweit die höchste Prävalenz hat. Abhängig von verschiedenen Risikofaktoren, entwickeln zwischen 10-40% der Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion eine Zirrhose.</p> <p data-bbox="882 1832 1361 1980">IFN-basierte Therapien in Lebertransplantationspatienten sind üblicherweise mit niedrigen SVR-Raten assoziiert, teilweise aufgrund von IFN oder RBV bedingten Toxizitäten die die</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | <p>Behandlung einschränken, wenngleich diese Therapieregime mit verbesserten Langzeitergebnissen verbunden sind. Der Einsatz von IFN in Patienten mit Nierentransplantat sollte vermieden werden.</p> <p>Trotz der Fortschritte in der Behandlung mit IFN-freien Regimen, sind nicht alle Regime gleich wirksam bei allen Genotypen und Subtypen und über alle Subpopulationen (inklusive Patienten nach Versagen einer DAA-basierter Vortherapie, Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörung, Patienten nach Transplantation und Patienten mit dekompensierter Zirrhose) und lassen wichtige medizinische Bedürfnisse unadressiert. Die derzeit verfügbaren Therapien in der Population der Patienten nach einer Transplantation benötigen noch immer RBV in den empfohlenen Regimen und können möglicherweise mit signifikanten Arzneimittelinteraktionen, insbesondere mit Calcineurin-Hemmern, verbunden sein.</p> <p>AbbVie entwickelt derzeit zwei neue DAA der nächsten Generation: ABT-493 (NS3/4A-Inhibitor) und ABT-530 (NS5A-Inhibitor), als Kombinationstherapie der chronischen HCV-Infektion. Die DAA werden als Wirkstoffe der neuen Generation bezeichnet, da sie eine potente antivirale Aktivität gegen alle wesentlichen HCV-Genotypen in vitro zeigten, mit keinem oder geringem Verlust an Effektivität gegen bekannte einzelresistente Varianten.</p> |
| Methoden | | |
| 3 | Patienten (z. B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan) | <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer oder Frauen, mit einem Alter von mindestens 18 Jahren zu Screening • Wenn die Patienten weiblich waren, mussten diese entweder <ul style="list-style-type: none"> · Postmenopausal sein (≥55 Jahre alt und ohne Regelblutung seit mindestens 12 Monaten ohne andere medizinische Erklärung oder · <55 Jahre alt und ohne Regelblutung seit mindestens 12 Monaten ohne andere medizinische Erklärung und FSH-Level >40 IU/L) <p>Oder</p> <ul style="list-style-type: none"> · Chirurgisch steril sein (bilaterale Salpingektomie, bilaterale |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>Oophorektomie oder Hysterektomie)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oder mindestens eine der folgenden wirksamen Methoden zur Geburtenkontrolle ab dem 1. Studientag bis 30 Tage nach Ende der Behandlung verwenden: <ul style="list-style-type: none"> ▪ nur Gestagen enthaltende Verhütungsmethode (oral, injizierbar, implantierbar) mindestens einen Monat vor Studientag 1 ▪ Bilaterale Okklusion oder Ligatur der Eileiter ▪ Vasektomierter Partner, sofern der Erfolg der Vasektomie medizinisch begutachtet wurde und dies der einzige Sexualpartner der Studienteilnehmerin ist ▪ Intrauterinpessar ▪ Intrauterin-System ▪ Kontrazeptiva, die nur Gestagen enthalten (oral, injizierbar, implantierbar), assoziiert mit Hemmung der Ovulation, mindestens einen Monat vor Studientag 1 begonnen ▪ Kondom (inklusive Kondom für Frauen) mit oder ohne Spermizid (ohne Spermizid nur erlaubt in Ländern wo Spermizid nicht verfügbar ist) ▪ Portiokappe, Diaphragma oder Empfängnisverhütender Schwamm mit Spermizid ▪ Kombination von Kondom und Diaphragma, Portiokappe oder Schwamm mit Spermizid ▪ totale Abstinenz von heterosexuellem Geschlechtsverkehr (nur akzeptabel, wenn es zum bevorzugten und gewöhnlichen Lebensstil der Person passt; periodische Abstinenz (z. B. Kalender, Ovulation, symptothermale oder post-Ovulationsmethoden) und Verzicht sind keine akzeptierten Methoden) oder • Gebärfähige Frauen mit negativem Serum-Schwangerschaftstest zu Screening und negativem Urin- |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>Schwangerschaftstest zum 1. Studientag (nicht relevant für nicht gebärfähige Frauen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • HCV-GT1, 2, 3, 4, 5 oder 6 laut Laboruntersuchung zu Screening • Positive Anti-HCV Antikörper und Plasma HCV-RNA-Konzentration ≥ 1.000 IU/mL zu Screening • Chronische HCV-Infektion: <ul style="list-style-type: none"> · Anti-HCV-Antikörper positiv oder HCV-RNA positiv mindestens 6 Monate vor Screening oder · Eine für die chronische HCV-Infektion typische Leberbiopsie oder · Abnormale Alanin-Aminotransferase-Level seit mindestens 6 Monaten vor Screening • Therapienaiv (keine Dosis einer zugelassenen oder in der klinischen Entwicklung befindlichen Anti-HCV-Behandlung) oder vorbehandelt (IFN oder peg-IFN \pmRBV oder SOF mit RBV \pmpeg-IFN), vor oder nach einer Transplantation. Die vorherige Anti-HCV-Behandlung musste mindestens 2 Monate vor dem Screening beendet worden sein. GT3-Patienten mussten Therapienaiv sein • BMI $\geq 18,0$ kg/m² zu Screening • Patienten ohne Zirrhose, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> · Leberbiopsie innerhalb von 6 Monaten vor oder während dem Screening, welche die Abwesenheit einer Zirrhose bestätigt (z. B. METAVIR Score, Batts-Ludwig, Knodell, IASL, Scheuer oder Laennec Fibrose Score ≤ 3, Ishak Fibrose Score ≤ 4) oder · FibroScan Score $< 12,5$ kPa innerhalb von 3 Monaten vor oder während dem Screening, oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten mit unbestimmtem FibroScan Score ($12,5 \leq \text{Score} < 14,6$) müssen eine entsprechend qualifizierende Leberbiopsie haben oder · Screening FibroTest Score $\leq 0,48$ und AST-Thrombozyten-Verhältnis-Index (APRI) < 1 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten mit unbestimmtem FibroTest ($0,48 < \text{Ergebnis} < 0,75$) oder widersprüchlichem |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>FibroTest und APRI Ergebnis (FibroTest $\leq 0,48$ und APRI ≥ 1) müssen qualifizierende Leberbiopsie oder FibroScan haben</p> <p>Das Ergebnis der Leberbiopsie ist vorrangig vor dem FibroTest/APRI- oder FibroScan-Ergebnis und ist maßgeblich. Der FibroScan ist vorrangig vor dem FibroTest/APRI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Freiwilliges Unterzeichnen einer Einverständniserklärung (genehmigt durch institutionelles Review Board/unabhängigem Ethik-Komitee vor Start der Studie) • Patient ist in der Lage, den Studien-Visiten-Plan und alle anderen Studienprotokoll-Bedingungen zu verstehen und einzuhalten • Empfänger eines Lebertransplantats als Konsequenz der HCV-Infektion mindestens 3 Monate vor dem Screening oder Empfänger eines Nierentransplantats mindestens 3 Monate vor dem Screening • Für Patienten mit einer HCC-Vorgeschichte: Empfänger einer Spenderleber (toter oder lebender Spenders) ≥ 3 Monate vor Screening als Folge des HCC in Zusammenhang mit einer chronischen HCV-Infektion sind für die Studie geeignet, wenn es keine klinische Diagnose eines wiederkehrenden HCC nach der Lebertransplantation gibt. • Der Patienten wird derzeit mit einem stabilen Immunsuppressionsregime basierend auf Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus, Mycophenolat Mofetil, Azathioprin, Cyclosporin und / oder Mycophenolsäure. Kortikosteroide wie Prednison oder Prednisolon behandelt, die als Komponenten des Immunsuppressionsregimes zugelassen sind mit einer Dosis von nicht mehr als 10 mg/Tag zum Zeitpunkt des Screenings. Die Behandlung mit Cyclosporin muss bei einer Instandhaltungsdosis von 100 mg oder weniger pro Tag erfolgen. <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangere Frauen, Frauen die stillen oder die eine Schwangerschaft während oder etwa 30 Tage nach der letzten |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>Studienmedikation planen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kürzliche (innerhalb 6 Monate vor Studienbehandlung) Geschichte eines Medikamenten- oder Alkohol-Missbrauchs, der gemäß Prüfarzt eine Adhärenz zum Studienprotokoll ausschließen könnte • Positives Testergebnis für Hepatitis B Oberflächenantigen (HBsAg) oder Antihumanem Immundefizienz Virus-Antikörper zum Screening • HCV-Genotypisierung während Screening, die eine Koinfektion mit mehreren HCV-Genotypen zeigt • Gebrauch von einem der folgenden Ergänzungsmitteln: <ul style="list-style-type: none"> · Pflanzliche Präparate (einschließlich Mariendistel), Extrakt aus Roter Reis-Hefe (Monakolin K), Echtes Johanniskraut, · Carbamazepin, Phenytoin, Pentobarbital, Phenobarbital, Primidon, Rifabutin, Rifampin · Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin · Astemizol, Cisaprid, Terfenadin <p>innerhalb von 2 Wochen oder 10 Halbwertszeiten (was länger ist) vor der ersten Studienbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinisch signifikante Abnormitäten, außer der HCV-Infektion, welche den Patienten, laut Prüfarzt zu einem ungeeigneten Kandidaten für die Studie machen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: <ul style="list-style-type: none"> · Aktive oder mutmaßliche Malignität · Unkontrollierte kardiale, respiratorische (außer mildem Asthma), gastrointestinale, hämatologische, neurologische, psychiatrische oder andere medizinische Erkrankung oder Störung, die unabhängig von der HCV-Infektion ist · Unkontrollierte Diabetes, definiert durch HbA1c Level >8,5% zum Screening • Jeglicher Grund einer Leberkrankung die nicht auf eine HCV-Infektion zurückzuführen ist, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: <ul style="list-style-type: none"> · Hämochromatose · Alpha-1-Antitrypsin-Mangel |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> · Morbus Wilson · Autoimmunhepatitis · Alkoholische Lebererkrankung · Steatose oder Steatohepatitis auf Leberbiopsie, was eher als primärer Grund der Lebererkrankung eingeschätzt wird, als die gleichzeitige/begleitende HCV-Infektion • Klinische Vorgeschichte einer fibrosierenden cholestatischen Hepatitis zu jedem Zeitpunkt nach einer Transplantation • Screening Laboranalysen, die eines der folgenden Ergebnisse zeigen: <ul style="list-style-type: none"> · ALT und AST >10 ULN · Albumin <3,5 mg/dL · Hämoglobin <10 g/dL · Blutplättchen <70.000 · Errechnete Kreatinin-Clearance (unter Verwendung der Cockcroft-Gault Methode) <30 mL/min · Direktes Bilirubin >2 mg/dL · International Normalized Ratio (INR) >1,5 ULN • Klinische Vorgeschichte eines akuten Nierenversagens in den 3 Monaten vor Screening • Re-Transplantation einer Leber oder Niere • Empfänger einer Leber oder Niere von einem Spender mit unbekannter HIV Infektion und/oder positivem HBV Oberflächenantigen • Steroid resistente Abstoßung eines Transplantats der Leber oder der Niere oder eine Vorgeschichte einer Abstoßung, behandelt mit einer hohen Dosis Steroide innerhalb von 3 Monaten vor Screening • Vorgeschichte von Komplikationen nach einer Transplantation in Verbindung mit dem hepatischen oder renalen Gefäßsystem • Erhalt eines in der Entwicklung befindlichen Arzneimittels innerhalb eines Zeitraums gleich eines Zeitraums von 10 Halbwertszeiten des Präparats, falls bekannt, oder einem Minimum von 6 Wochen (was länger ist) vor der Studienbehandlung |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Erhalt eines anderen in der Entwicklung befindlichen oder kommerziell verfügbaren DAA außer SOF (z. B. Telaprevir, Boceprevir, Simeprevir, Paritaprevir, Daclatasvir, Ledipasvir, Ombitasvir, Elbasvir oder Dasabuvir) • Einschätzung des Prüfarztes, dass der Patient aus irgendeinem Grund nicht geeignet ist, ABT-493, ABT-530 oder RBV einzunehmen • Schwere, lebensbedrohliche oder andere signifikante Empfindlichkeiten gegen einen der Inhaltsstoffe der Studienbehandlung • Patienten, die aufgrund der lokalen Gesetzgebung per Gesetz nicht an der Studie teilnehmen dürfen. |
| 4 | Intervention | Behandlungszeitraum: ABT-493 300 mg QD + ABT-530 120 mg QD für 12 Wochen |
| 5 | Ziele | Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit von ABT-493/ABT-530 bei Erwachsenen mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1-6 nach einer Leber- oder Nierentransplantation. |
| 6 | Zielkriterien (z. B. Methoden zur Datengewinnung) | <p><u>Primäre Ziele:</u></p> <p>Die primären Zielkriterien dieser Studie sind der Vergleich der SVR₁₂-Raten der 12-wöchigen Behandlung mit ABT-493/ABT-530 bei HCV-Genotyp 1-6 infizierten Patienten nach einer Primärtransplantation der Leber oder der Niere mit einem vorher bestimmten Grenzwert, basierend auf einer historischen SVR₁₂-Rate unter der derzeitigen Standardbehandlung (Sofosbuvir/Ledipasvir mit Ribavirin oder Sofosbuvir in Kombination mit Daclatasvir und Ribavirin) und zum anderen die Beurteilung der Sicherheit der ABT-493/ABT-530 Therapie in der entsprechenden Zielpopulation.</p> <p><u>Sekundäre Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung des Anteils an Patienten mit virologischem Versagen. • Bestimmung des Anteils der Patienten mit einem Rückfall in der Nachbeobachtungssphase. <p>Zusätzlich werden die Pharmakokinetik und Aufkommen/Fortbestehen von viralen Varianten bewertet.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| 7 | Fallzahlbestimmung | <p>In der Studie sollen etwa 90 Patienten eingeschlossen werden, die den wissenschaftlichen regulatorischen Zielen entsprechen. Es sollen maximal etwa 50 Patienten mit einem GT1 eingeschlossen werden, zudem sollen mindestens 15 Patienten nach einer Nierentransplantation eingeschlossen werden.</p> <p>Der primäre Wirksamkeits-Endpunkt SVR₁₂ wird für die ITT-Population erhoben. Für eine Stichprobengröße von 90 Patienten und unter der Annahme dass 96% der Patienten eine SVR₁₂ erreichen, hat die Studie unter Verwendung eines Tests einer Probe für Überlegenheit (unter Verwendung von EAST 6.3) eine $\geq 90\%$ige Aussagekraft, um die Nichtunterlegenheit gegenüber der historischen SVR₁₂-Rate von 94% zu zeigen (basierend auf der Untergrenze einer normalen Annäherung eines einzelnen binomialen Verhältnisses Konfidenzintervalls oberhalb einer Schwelle von 86%),.</p> |
| 8 | Zuordnungsmethode | <p>Allen Patienten wurde beim Screening mit Hilfe eines IRT eine individuelle Patientenummer zugeordnet. Für die Aufnahme der Patienten in die Studie benutzte der jeweilige Standort das IRT-System, um eine individuelle Patientenummer zu erhalten.</p> <p>Da es sich um eine einarmige Studie handelt, gab es keine Zuordnungsmethode.</p> |
| 9 | Verblindung | Es fand keine Verblindung statt (offen). |
| 10 | Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode) | Kleinste Analyseeinheit: Patient |
| 11 | Statistische Methoden | <p>Analysepopulationen:</p> <p><u>ITT-Population:</u> Alle eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben</p> <p><u>mITT-GT-Population:</u> Alle Patienten aus der ITT-Population, die außerdem einen in der Studie erlaubten HCV-Genotyp gemäß phylogenetischer Analyse aufweisen</p> <p><u>mITT-GT-VF-Population:</u> Alle Patienten aus der mITT-GT-Population, die außerdem keinen anderen Grund als virologisches Versagen als Grund für das Nicht-Erreichen der SVR₁₂ aufwiesen</p> <p><u>Safety-Population:</u> Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>Analysen:</p> <p><u>Primärer Wirksamkeits-Endpunkt (SVR₁₂):</u> SVR12 (HCV-RNA <LLOQ 12 Wochen nach der letzten aktuellen Dosis der Studienmedikation) in der ITT-Population. Die Anzahl und der Anteil der Patienten in der ITT-Population, welche ein SVR12 erreichen werden mittels einem beidseitigen 95%-Konfidenzintervall unter Verwendung der normalen Annäherung zu der binominalen Verteilung ermittelt. Sollte die SVR-Rate bei 100% liegen, wird die Wilson's Score Methode verwendet, um das Konfidenzintervall zu ermitteln.</p> <p><u>Sekundäre Wirksamkeits-Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit virologischem Versagen während der Behandlung (definiert als Zunahme von >1log₁₀ IU/mL über dem Tiefstand während der Behandlung, bestätigte HCV-RNA ≥100 IU/mL nachdem eine HCV-RNA <LLOQ während der Behandlung oder HCV-RNA ≥LLOQ zum Ende der Behandlung mit mindestens 6 wöchiger Behandlung erzielt wurde) • Anteil der Patienten mit einem Rückfall nach der Behandlung (HCV-RNA ≥LLOQ zwischen dem Ende der Behandlung und 12 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation für Patienten, die am Ende der Behandlung eine HCV-RNA-Konzentration <LLOQ erreichten; Patienten mit einer erneuten Infektion werden separat zusammengefasst) <p><u>Zusätzliche Wirksamkeitsendpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit HCV-RNA <LLOQ zu jeder Visite während der Behandlung • Anteil der DAA-naiven Patienten mit virologischem Versagen während der Behandlung • Anteil der Patienten mit SVR4 • Anteil der Patienten mit SVR24 • Anteil der Patienten mit Relapse nach Erreichen einer SVR12 <p>Subgruppenanalysen für SVR₁₂:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HCV-Genotyp (1, 2, 3, 4, 5 oder 6) |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige Behandlung <ul style="list-style-type: none"> • Für vorbehandelte Patienten, Art des Nichtansprechens (Nichtansprecher während der Behandlung oder Durchbruch, Relapse nach der Behandlung, unbekannt/andere) • Vorherige Behandlung mit SOF (DAA-naiv, SOF erfahren) • Art der Organtransplantation (Niere oder Leber) • IL28B-Genotyp (CC oder nicht-CC) und (CC, CT oder TT) • Geschlecht (weiblich oder männlich) • Alter (<65 oder ≥65 Jahre) and (<75 oder ≥75 Jahre) • Rasse (Weiß, Schwarz/Afro-Amerikanisch, Asiatisch oder andere) oder (Schwarze, nicht-Schwarze) • Ethnizität (Spanisch-Nord-Amerikanisch oder Lateinamerikaner oder nicht-Spanisch-Nord-Amerikanisch oder Lateinamerikaner) • BMI (<25, ≥25 bis <30, oder ≥30 kg/m²) • Baseline HCV-RNA-Konzentration (<6.000.000 oder ≥6.000.000 IU/mL) und (<2.000.000, ≥2.000.000 bis <6.000.000, ≥6.000.000 bis <10.000.000, oder ≥10.000.000 IU/mL) • Baseline HOMA-IR (<2 oder ≥2 mU × mmol/L²) und (<3 oder ≥3 mU × mmol/L²) • Baseline-Fibrose-Stadium (F0 – F1, F2, F3, oder F4 [falls verfügbar]) • Baseline Thrombozytenzahl (<100 oder ≥100 × 10⁹/L) und (<120 oder ≥120 × 10⁹/L) • Baseline GGT (≤ULN oder >ULN); • Baseline LDL (<88, ≥88 bis <119, oder ≥119 mg/dL); • Baseline APRI (<1 oder ≥1); • Baseline FIB-4 (<1,45, ≥1,45 bis ≤3,25, oder >3,25); • Baseline AST/ALT Verhältnis (<1 oder ≥1); • Geografische Region (Nord Amerika, Europa, Rest der Welt); • Ggf. Land • Vorgeschichte einer diabetischen |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--|---|---|
| | | Erkrankung (Ja/Nein); <ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte einer Blutungsstörung (Ja/Nein); • Vorgeschichte einer Depression oder bipolaren Störung (Ja/Nein); • Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung (Ja/Nein); • Ehemalige injizierende Drogengebraucher (Ja, innerhalb der letzten sechs Monate; Ja, vor mehr als 12 Monaten; nein); • Patient auf stabiler Opiat-Substitutionstherapie (Ja/Nein); • Vorliegen einer Baseline Resistenz-assoziierten Variante (Ja/Nein); • Compliance (Ja/Nein). |
| Resultate | | |
| 12 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | Siehe Flow-Chart |
| 13 | Aufnahme / Rekrutierung | Erste Beobachtung des ersten Patienten: 17.05.2016 Letzte Beobachtung des letzten Patienten (für die primäre Analyse): 31.03.2017 |
| <p>Abkürzungen: Ab: Antikörper; ABT-493: Glecaprevir; ABT-530: Pibrentasvir; ALT: Alanin-Aminotransferase; APRI: AST-Thrombozyten-Verhältnis-Index; AST: Aspartat-Aminotransferase; BMI: Body-Mass-Index; DAA: direkt antiviral wirkende Substanz; FIB: Fibrinogen; FSH: Follikel-stimulierendes Hormon; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; GT: Genotyp; HbA1c: glykiertes Hämoglobin (Langzeitblutzucker); HBsAG: HBV-Oberflächenantigen; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCC: Leberzellkarzinom; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; HOMA-IR: Homeostasis Model of Assessment – Insulin Resistance; IFN: Interferon; INR: International Normalized Ratio; IL: Interleukin; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention to treat; IU: Internationale Einheit; LDL: Low Density Protein; LLOQ: Untere Quantifizierbarkeitsgrenze; mITT-GT-VF: modifizierte IASL: International Association for the Study of Liver; ITT-Genotyp-virologisches Versagen; NS: Nichtstruktur; peg-IFN: pegyliertes Interferon; PI: Proteaseinhibitor; QD: quaque die (einmal täglich); RBV: Ribavirin; RNA: Ribonukleinsäure; SOF: Sofosbuvir; SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen; ULN: Obere Normgrenze</p> <p>a: TREND Statement www.cdc.gov/trendstatement/</p> | | |

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

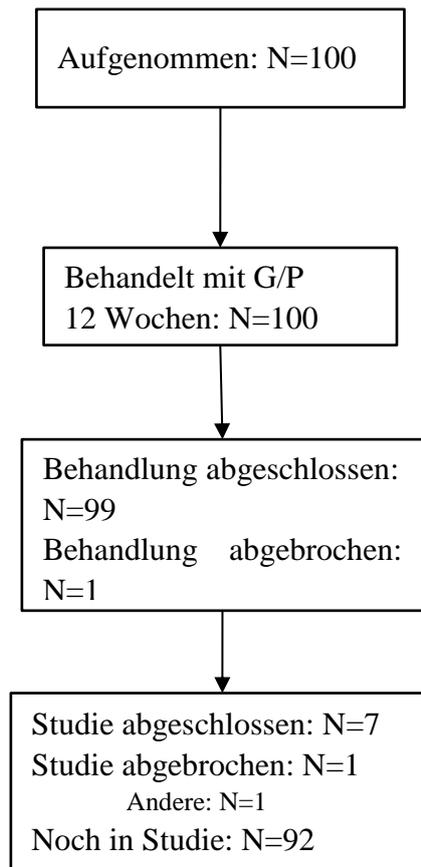


Abbildung 17: Flow-Chart der Studie M13-596 (MAGELLAN-II)

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 4-502 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie M15-828 CERTAIN-II

Studie: M15-828 CERTAIN-II

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|--------|
| M15-828 Clinical Study Report - Post-Treatment Week 12 Primary Data | CSR |
| | |

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

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

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Open-label Studie

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Open-label Studie

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Trotz fehlender Verblindung und unterschiedlicher Behandlungsdauer wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft, da diese Kriterien auf

Endpunktebene ebenfalls betrachtet werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Open-label Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Da eine Beeinflussung der Mortalität durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht möglich ist, hat die fehlende Verblindung keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial dieses Endpunkts. Dadurch wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Mortalität als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Open-label Studie**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Ergebnisse eines Labor-Parameters werden nicht durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit beeinflusst. Dadurch ergibt sich für den Endpunkt SVR ein niedriges Verzerrungspotential

Endpunkt: Symptomatik anhand des FSS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Open-label Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit kann eine Beeinflussbarkeit des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotential wird als hoch eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Open-label Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit kann eine Beeinflussbarkeit des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotential wird als hoch eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Open-label Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit kann eine Beeinflussbarkeit des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotential wird als hoch eingestuft.

Für die in Abschnitt 4.3.2.3 eingeschlossenen Studien wird das Verzerrungspotenzial generell hoch eingestuft. Des Weiteren wird auf Basis dieser Studien kein Zusatznutzen abgeleitet. Auf eine detaillierte Darstellung des Verzerrungspotentials in Anhang 4-F wird daher verzichtet.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

- ja:** Die Patienten waren verblindet.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

- ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*

- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten

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

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
