

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

Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret[®])

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 4 A

*Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen
zwischen 12 und < 18 Jahren*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Tabellenverzeichnis | 4 |
| Abbildungsverzeichnis | 8 |
| Abkürzungsverzeichnis | 9 |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4..... | 13 |
| 4.2 Methodik..... | 22 |
| 4.2.1 Fragestellung..... | 22 |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung..... | 26 |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung..... | 32 |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 32 |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche..... | 32 |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern..... | 33 |
| 4.2.3.4 Selektion relevanter Studien..... | 34 |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise..... | 35 |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse..... | 37 |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien..... | 37 |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien..... | 38 |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen..... | 44 |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen..... | 45 |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren..... | 46 |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche..... | 48 |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen | 50 |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 50 |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 50 |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 50 |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche..... | 51 |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern..... | 55 |
| 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 55 |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 56 |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen..... | 56 |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene..... | 59 |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien..... | 60 |
| 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT..... | 60 |
| 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT..... | 63 |
| 4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien..... | 63 |
| 4.3.2 Weitere Unterlagen..... | 64 |
| 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.. | 64 |

| | | |
|-------------|---|-----|
| 4.3.2.1.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche | 64 |
| 4.3.2.1.2 | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche..... | 64 |
| 4.3.2.1.3 | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen | 65 |
| 4.3.2.1.3.1 | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT | 65 |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT | 67 |
| 4.3.2.2 | Nicht randomisierte vergleichende Studien | 67 |
| 4.3.2.2.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien | 67 |
| 4.3.2.2.2 | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien..... | 68 |
| 4.3.2.2.3 | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien | 69 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien | 69 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien | 70 |
| 4.3.2.3 | Weitere Untersuchungen..... | 70 |
| 4.3.2.3.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen | 70 |
| 4.3.2.3.1.1 | Studien des pharmazeutischen Unternehmers | 70 |
| 4.3.2.3.1.2 | Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche | 72 |
| 4.3.2.3.1.3 | Studien aus der Suche in Studienregistern | 75 |
| 4.3.2.3.1.4 | Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 76 |
| 4.3.2.3.2 | Charakteristika der weiteren Untersuchungen | 77 |
| 4.3.2.3.2.1 | Studiendesign und Studienpopulationen | 77 |
| 4.3.2.3.2.2 | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | 86 |
| 4.3.2.3.3 | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen | 86 |
| 4.3.2.3.3.1 | Mortalität – weitere Untersuchungen | 86 |
| 4.3.2.3.3.2 | Anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR ₁₂) – weitere Untersuchungen | 87 |
| 4.3.2.3.3.3 | Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des PedsQL – weitere Untersuchungen | 88 |
| 4.3.2.3.3.4 | Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen..... | 108 |
| 4.3.2.3.4 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen..... | 112 |
| 4.3.2.3.4.1 | Mortalität – Subgruppen | 115 |
| 4.3.2.3.4.2 | Anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR ₁₂) – Subgruppen | 115 |
| 4.3.2.3.4.3 | Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des PedsQL – Subgruppen | 116 |
| 4.3.2.3.4.4 | Unerwünschte Ereignisse – Subgruppen | 159 |
| 4.3.2.4 | Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen | 160 |
| 4.4 | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens | 163 |
| 4.4.1 | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise | 163 |
| 4.4.2 | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... | 164 |
| 4.4.3 | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 173 |
| 4.5 | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte | 174 |
| 4.5.1 | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... | 174 |

| | | |
|--|---|------------|
| 4.5.2 | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... | 174 |
| 4.5.3 | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen | 175 |
| 4.5.4 | Verwendung von Surrogatendpunkten | 175 |
| 4.6 | Liste der eingeschlossenen Studien..... | 176 |
| 4.7 | Referenzliste..... | 176 |
| Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche | | 184 |
| Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern..... | | 190 |
| Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... | | 193 |
| Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... | | 194 |
| Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT | | 226 |
| Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten | | 236 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 4-1: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen . | 13 |
| Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RCT)..... | 14 |
| Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht randomisierte Studien) | 16 |
| Tabelle 4-4: Ergebnisse für Mortalität, Morbidität und UE nach Fragestellung | 18 |
| Tabelle 4-5: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Fragestellung .. | 18 |
| Tabelle 4-6: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen . | 24 |
| Tabelle 4-7: Vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet | 25 |
| Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RCT)..... | 27 |
| Tabelle 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht randomisierte Studien) | 28 |
| Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 51 |
| Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 51 |
| Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 55 |
| Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 56 |
| Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 58 |
| Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 59 |
| Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 59 |
| Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 60 |
| Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 60 |
| Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 61 |
| Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 62 |
| Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 62 |

| | |
|---|----|
| Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche | 65 |
| Tabelle 4-23: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... | 65 |
| Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 66 |
| Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche | 66 |
| Tabelle 4-26: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... | 66 |
| Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien | 68 |
| Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 69 |
| Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien | 69 |
| Tabelle 4-30: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 71 |
| Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 72 |
| Tabelle 4-32: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 75 |
| Tabelle 4-33: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 76 |
| Tabelle 4-34: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 78 |
| Tabelle 4-35: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 79 |
| Tabelle 4-36: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – Nicht-RCT, einarmige Studie G/P..... | 79 |
| Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 80 |
| Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitscharakteristika)– weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 81 |
| Tabelle 4-39: Operationalisierung von Mortalität – weitere Untersuchungen..... | 86 |
| Tabelle 4-40: Ergebnisse für Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertendem Arzneimittel | 87 |
| Tabelle 4-41: Operationalisierung von anhaltendem virologischen Ansprechen (SVR ₁₂) – weitere Untersuchungen..... | 87 |
| Tabelle 4-42: Ergebnisse zur SVR ₁₂ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertendem Arzneimittel | 88 |
| Tabelle 4-43: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des PedsQL – weitere Untersuchungen | 89 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-44: Ergebnisse für Gesamtscore des PedsQL aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 91 |
| Tabelle 4-45: Ergebnisse für körperliche Gesundheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 94 |
| Tabelle 4-46: Ergebnisse für psychosoziale Gesundheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 97 |
| Tabelle 4-47: Ergebnisse für emotionale Funktionsfähigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 100 |
| Tabelle 4-48: Ergebnisse für soziale Funktionsfähigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 103 |
| Tabelle 4-49: Ergebnisse für schulische Funktionsfähigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 106 |
| Tabelle 4-50: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen– weitere Untersuchungen..... | 109 |
| Tabelle 4-51: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 110 |
| Tabelle 4-52: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach MedDRA aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 111 |
| Tabelle 4-53: Relevante Subgruppenmerkmale (Fragestellung 1)..... | 113 |
| Tabelle 4-54: Im Dossier nicht dargestellte Subgruppenmerkmale (Fragestellung 1).. | 113 |
| Tabelle 4-55: Ergebnisse für Gesamtscore des PedsQLs (Subgruppen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 117 |
| Tabelle 4-56: Ergebnisse für körperliche Gesundheit (Subgruppen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 124 |
| Tabelle 4-57: Ergebnisse für psychosoziale Gesundheit (Subgruppen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 131 |
| Tabelle 4-58: Ergebnisse für emotionale Funktionsfähigkeit (Subgruppen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 138 |
| Tabelle 4-59: Ergebnisse für soziale Funktionsfähigkeit (Subgruppen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 145 |
| Tabelle 4-60: Ergebnisse für schulische Funktionsfähigkeit (Subgruppen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 152 |
| Tabelle 4-61: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Subgruppen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 159 |
| Tabelle 4-62: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertendem Arzneimittel für Fragestellung 1 – PedsQL | 167 |
| Tabelle 4-63: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertendem Arzneimittel für Fragestellung 1 – unerwünschte Ereignisse | 170 |
| Tabelle 4-64: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertendem Arzneimittel für Fragestellung 2 – PedsQL | 171 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-65: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertendem Arzneimittel für Fragestellung 2 – unerwünschte Ereignisse | 172 |
| Tabelle 4-66: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens | 174 |
| Tabelle 4-67: Liste der eingeschlossenen Studien | 176 |
| Tabelle 4-68 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche (RCT) | 194 |
| Tabelle 4-69 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche (weitere Untersuchungen) | 210 |
| Tabelle 4-70 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie M16-123 (DORA) Kohorte 1 | 226 |
| Tabelle 4-71 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung> | 237 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 53 |
| Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 54 |
| Abbildung 3: Beispiel-Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 73 |
| Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 74 |
| Abbildung 5: Patientenfluss für Studie M16-123 (DORA) Teil 1 | 235 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| APRI | Aspartat-Aminotransferase-Thrombozyten-Verhältnis-Index (aspartate aminotransferase to platelet ratio index) |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| AUC | Area under the curve |
| BMI | Body-Mass-Index |
| CONSORT | Consolidated Standards of Reporting Trials |
| CSR | Studienbericht (clinical study report) |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| DAA | Direkt antiviral wirksame Substanz (direct-acting antiviral agent) |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation |
| EG | Europäische Gemeinschaft |
| eGFR | Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate |
| EMBASE | Excerpta Medical Database |
| EOT | Behandlungsende (end of treatment) |
| EU-CTR | European Union Clinical Trials Register |
| G/P | Glecaprevir/Pibrentasvir |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GCP | Good clinical practice |
| GLE | Glecaprevir |
| GT | Genotyp |
| HBsAg | Hepatitis-B-Oberflächenantigen (hepatitis B surface antigen) |
| HBV | Hepatitis-B-Virus |
| HCC | Hepatozelluläres Karzinom (hepatocellular carcinoma) |
| HCV | Hepatitis-C-Virus |
| HIV | Humanes Immundefizienz-Virus |
| HTA | Health technology assessment |
| ICH | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use |
| ICTRP | International Clinical Trials Registry Platform |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| IFN | Interferon |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| IRT | Interactive response technology |
| ITT | Intention to treat |
| IU | Internationale Einheit (international unit) |
| KI | Konfidenzintervall |
| LDV | Ledipasvir |
| LLOQ | Untere Quantifizierungsgrenze (lower limit of quantification) |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| MEDLINE | Medical Literature Analysis and Retrieval System Online |
| MID | Minimal important difference |
| mITT | Modified intention to treat |
| MTC | Mixed treatment comparison |
| MW | Mittelwert |
| n | Anzahl Patienten mit Ereignis |
| N | Anzahl Patienten in der Analyse |
| NA | Nicht zutreffend |
| NHS | National Health Service |
| PedsQL | Pediatric quality of life inventory |
| PIB | Pibrentasvir |
| PIP | Paediatric investigation plan |
| PMQ | Product MedDRA query |
| PRO | Patient-reported outcome |
| PT | Preferred term |
| QD | Einmal täglich (quaque die) |
| RBV | Ribavirin |
| RCT | Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial) |
| RKI | Robert Koch-Institut |
| RNA | Ribonukleinsäure |
| SAP | Statistischer Analyseplan (statistical analysis plan) |
| SD | Standardabweichung |
| SGB | Sozialgesetzbuch |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| SOF | Sofosbuvir |
| STE | Surrogate threshold effects |
| STROBE | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology |
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| SVR | Anhaltendes virologisches Ansprechen (sustained virologic response) |
| TREND | Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Design |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| VerfO | Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschluss |
| VF | Virological failure |
| WHO | World Health Organization |
| 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 für die Behandlung von Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion. Seit Juli 2017 ist G/P bereits zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei Erwachsenen zugelassen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für G/P in jugendlichen Patienten mit chronischer HCV-Infektion wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für Patienten mit HCV-Genotyp (GT)-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion Ledipasvir (LDV)/Sofosbuvir (SOF) und für Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion SOF+Ribavirin (RBV) festgelegt. Aus der Festlegung der ZVT durch den G-BA für das neue Anwendungsgebiet ergeben sich zwei Subpopulationen, die bei der Nutzenbewertung getrennt betrachtet werden (siehe Tabelle 4-1).

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

| Fragestellung | Population | Intervention | ZVT |
|---------------|--|---|---|
| 1 | Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT1-, 4-, 5- oder 6-Infektion ^a | G/P für 8 oder 12 Wochen ^b | LDV/SOF für 8, 12 oder 24 Wochen ^d |
| 2 | Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT2- oder 3-Infektion ^a | G/P für 8, 12 oder 16 Wochen ^c | SOF+RBV für 12 oder 24 Wochen ^e |

Für beide Fragestellungen gilt 300/120 mg G/P einmal täglich.
 Abkürzungen: G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IFN: Interferon; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie
 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: Die empfohlene Behandlungsdauer für Patienten ohne Zirrhose beträgt 8 Wochen, für Patienten mit kompensierter Zirrhose 12 Wochen. Für leber- oder nierentransplantierte Patienten wird eine Behandlungsdauer von mindestens 12 Wochen empfohlen.
 c: Für therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit Genotyp-2-Infektion sowie für therapienaive Patienten mit Genotyp-3-Infektion beträgt die empfohlene Behandlungsdauer 8 Wochen (ohne Zirrhose) oder 12 Wochen (mit kompensierter Zirrhose). Für vorbehandelte Genotyp-3-infizierte Patienten ist eine Behandlungszeit von 16 Wochen empfohlen. Für leber- oder nierentransplantierte Patienten 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: Die erforderliche Behandlungsdauer sowie die Notwendigkeit zur Gabe von RBV richten sich nach den Angaben in der Fachinformation [1] und hängen unter anderem von Genotyp, Vorbehandlungs- und Zirrhosestatus ab.
 e: Die erforderliche Behandlungsdauer richtet sich nach den Angaben in der Fachinformation [2] und hängt unter anderem vom Genotyp und dem Vorliegen von negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigen Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien assoziiert waren, ab.

Für die Bewertung des Zusatznutzens wird die beste verfügbare Evidenz berücksichtigt. Im vorliegenden Dossier wird zunächst nach randomisierten kontrollierten Studien (randomized controlled trials, RCT) gesucht. Sollten bei der Suche nach RCT (Evidenzstufe Ib) keine für die

Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert werden können, werden auch Studien mit geringerem Evidenzgrad berücksichtigt.

Die Nutzenbewertung erfolgt anhand der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, anhaltendes virologisches Ansprechen (sustained virological response, SVR) 12 Wochen nach Behandlungsende (SVR₁₂), gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des patient-reported outcome (PRO)-Instruments pediatric quality of life inventory (PedsQL) und unerwünschte Ereignisse (UE).

Datenquellen

Zur Beantwortung der Fragestellungen wurde als beste verfügbare Evidenz die einarmige, offene und multizentrische Studie M16-123 (DORA) identifiziert. In dieser Studie wurden pädiatrische Patienten im Alter von 3 bis < 18 Jahren eingeschlossen und fachinformationskonform mit G/P behandelt. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers zur Nutzenbewertung werden 47 Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren aus Kohorte 1 der Studie betrachtet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RCT)

| | Einschlusskriterien | | Ausschlusskriterien | |
|-----------------------------------|--|----|---|----|
| Population | <p>Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer Hepatitis C</p> <p><i>Fragestellung 1:</i> Patienten mit HCV-GT1-, 4-, 5- oder 6-Infektion^a</p> <p><i>Fragestellung 2:</i> Patienten mit HCV-GT2- oder 3-Infektion^a</p> | E1 | Patienten, die nicht in einer der genannten Fragestellungen enthalten sind | A1 |
| Intervention^{b,c} | <p><i>Fragestellung 1:</i> G/P 300 mg/120 mg (QD)</p> <ul style="list-style-type: none"> für 8 Wochen (therapienaiv oder therapieerfahren, ohne Zirrhose) für 12 Wochen (therapienaiv oder therapieerfahren, mit kompensierter Zirrhose) <p><i>Fragestellung 2:</i> G/P 300 mg/120 mg (QD)</p> | E2 | Abweichende Dosierungen der Wirkstoffe, abweichende Intervention, nicht fachinformationskonformer Einsatz (z. B. Wirkstoffkombination entspricht nicht Fachinformation) | A2 |

| | Einschlusskriterien | | Ausschlusskriterien | |
|--|---|----|--|----|
| | für 8 Wochen (HCV-GT2-Patienten, therapienaiv oder therapieerfahren, ohne Zirrhose) für 8 Wochen (HCV-GT3-Patienten, therapienaiv, ohne Zirrhose) für 12 Wochen (HCV-GT2-Patienten, therapienaiv oder therapieerfahren, mit kompensierter Zirrhose) für 12 Wochen (HCV-GT3-Patienten, therapienaiv, mit kompensierter Zirrhose) für 16 Wochen (HCV-GT3-Patienten, therapieerfahren) | | | |
| Vergleichs-therapie^d | <i>Fragestellung 1:</i> LDV/SOF (90 mg/40 mg) <i>Fragestellung 2:</i> SOF (400 mg)+RBV (gewichtabhängige Dosierung von RBV jeweils gemäß Fachinformation) | E3 | Abweichende Vergleichstherapie oder von der zugelassenen Dosierung abweichende Dosierungen | A3 |
| Endpunkte | Mindestens ein in der Indikation patientenrelevanter Endpunkt berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität (z. B. SVR) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • UE | E4 | Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet | A4 |
| Studientyp | RCT | E5 | Andere Studientypen | A5 |
| Studiendauer | ≥ 20 Wochen (mindestens 8 Wochen Behandlung und 12 Wochen Nachbeobachtung) | E6 | Kürzere Studiendauer | A6 |
| Publikations-typ | Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht | E7 | Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar | A7 |
| Abkürzungen: CONSORT: Consolidated standards of reporting trials; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp, HCV: Hepatitis-C-Virus; IFN: Interferon; LDV: Ledipasvir; QD: Einmal täglich (quaque die); RBV: Ribavirin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; SVR: Anhaltendes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis 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: Therapieerfahrene Patienten: Vorbehandlung entspricht deutscher Fachinformation. c: Bei leber- oder nierentransplantierten Patienten sollte die Anwendung über mindestens 12 Wochen erfolgen, bei leber- oder nierentransplantierten vorbehandelten Genotyp-3-Patienten sollte eine Behandlungsdauer von 16 Wochen in Betracht gezogen werden. Aufgrund der Annahme minimaler Anteile dieser Patientengruppe bei jugendlichen Patienten wird diese Patientengruppe nicht separat ausgewiesen. d: Therapiedauer und Dosierung gemäß deutscher Fachinformation. | | | | |

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht randomisierte Studien)

| | Einschlusskriterien | | Ausschlusskriterien | |
|------------------------------------|---|----|---|----|
| Population | <p>Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer Hepatitis C</p> <p><i>Fragestellung 1:</i> Patienten mit HCV-GT1-, 4-, 5- oder 6-Infektion^a</p> <p><i>Fragestellung 2:</i> Patienten mit HCV-GT2- oder 3-Infektion^a</p> | E1 | Patienten, die nicht in einer der genannten Fragestellungen enthalten sind | A1 |
| Intervention^{b, c} | <p><i>Fragestellung 1:</i> G/P 300 mg/120 mg (QD)</p> <ul style="list-style-type: none"> für 8 Wochen (therapienaiv oder therapieerfahren, ohne Zirrhose) für 12 Wochen (therapienaiv oder therapieerfahren, mit kompensierter Zirrhose) <p><i>Fragestellung 2:</i> G/P 300 mg/120 mg (QD)</p> <p>für 8 Wochen (HCV-GT2-Patienten, terapienaiv oder therapieerfahren, ohne Zirrhose)</p> <p>für 8 Wochen (HCV-GT3-Patienten, terapienaiv, ohne Zirrhose)</p> <p>für 12 Wochen (HCV-GT2-Patienten, terapienaiv oder therapieerfahren, mit kompensierter Zirrhose)</p> <p>für 12 Wochen (HCV-GT3-Patienten, terapienaiv, mit kompensierter Zirrhose)</p> <p>für 16 Wochen (HCV-GT3-Patienten, therapieerfahren)</p> | E2 | Abweichende Dosierungen der Wirkstoffe, abweichende Intervention, nicht fachinformationskonformer Einsatz (z. B. Wirkstoffkombination entspricht nicht Fachinformation) | A2 |
| Vergleichs-therapie | Keine Einschränkungen | E3 | Keine Einschränkungen | A3 |
| Endpunkte | <p>Mindestens ein in der Indikation patientenrelevanter Endpunkt berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mortalität Morbidität (z. B. SVR) Gesundheitsbezogene Lebensqualität UE | E4 | Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet | A4 |
| Studientyp | <ul style="list-style-type: none"> Nicht randomisierte kontrollierte | E5 | <ul style="list-style-type: none"> Review-Artikel | A5 |

| | Einschlusskriterien | | Ausschlusskriterien | |
|------------------------|---|----|--|----|
| | Studien <ul style="list-style-type: none"> • Nicht kontrollierte Studien | | <ul style="list-style-type: none"> • Meta-Analysen • Fallberichte • Tierexperimentelle Studien • Beobachtungsstudien • Nicht interventionelle Studien | |
| Studiendauer | ≥ 20 Wochen (mindestens 8 Wochen Behandlung und 12 Wochen Nachbeobachtung) | E6 | Kürzere Studiendauer | A6 |
| Publikationstyp | Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT- oder TREND-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht | E7 | Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar | A7 |

Abkürzungen: CONSORT: Consolidated standards of reporting trials; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp, HCV: Hepatitis-C-Virus; IFN: Interferon; QD: Einmal täglich (quaque die); RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; SVR: Anhaltendes virologisches Ansprechen; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Design; UE: Unerwünschtes Ereignis

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: Therapieerfahrene Patienten: Vorbehandlung entspricht deutscher Fachinformation.

c: Bei leber- oder nierentransplantierten Patienten sollte die Anwendung über mindestens 12 Wochen erfolgen, bei leber- oder nierentransplantierten vorbehandelten Genotyp-3-Patienten sollte eine Behandlungsdauer von 16 Wochen in Betracht gezogen werden. Aufgrund der Annahme minimaler Anteile dieser Patientengruppe bei jugendlichen Patienten wird diese Patientengruppe nicht separat ausgewiesen.

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials ist vor allem für die Einschätzung von RCT von Bedeutung. Ergebnisse aus nicht randomisierten Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie M16-123 (DORA) wurde daher auf eine detaillierte Bewertung der einzelnen Aspekte des Verzerrungspotenzials auf Studienebene verzichtet. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene erfolgte entsprechend den Vorgaben der Dossiervorlage. Die Einschätzung erfolgte anhand des entsprechenden Studienberichts.

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 Berichtstandards zur Beschreibung der Methodik vollständig für die Darstellung solcher Studien anwenden. Bei der Darstellung der einarmigen Studie M16-123 (DORA) wurde sich jedoch darum bemüht, dem Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)- und dem Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Design (TREND)-Statement soweit wie möglich gerecht zu werden. In Anhang 4-E wurde das Design und die Methodik der Studie M16-123 (DORA) anhand des TREND-Statements beschrieben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5 werden die Ergebnisse zu den beiden Fragestellungen anhand der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, SVR₁₂, gesundheitsbezogene Lebensqualität basierend auf dem PedsQL und UE dargestellt.

Tabelle 4-4: Ergebnisse für Mortalität, Morbidität und UE nach Fragestellung

| Endpunktkategorie | HCV-GT1-, 4-, 5- oder 6-Patienten (Fragestellung 1) | | HCV-GT2- oder 3-Patienten (Fragestellung 2) | |
|--|--|------------|--|-----------|
| | N | n (%) | N | n (%) |
| Mortalität | | | | |
| Todesfälle | 40 | 0 | 7 | 0 |
| Morbidität | | | | |
| SVR ₁₂ | 40 | 40 (100,0) | 7 | 7 (100,0) |
| UE | | | | |
| Gesamtrate UE ^a | 40 | 34 (85,0) | 7 | 7 (100,0) |
| Therapieabbrüche aufgrund UE | 40 | 0 (0,0) | 7 | 0 (0,0) |
| UE vom Grad ≥ 3 | 40 | 1 (2,5) | 7 | 0 (0,0) |
| SUE | 40 | 0 (0,0) | 7 | 0 (0,0) |
| UE von speziellem Interesse | 40 | 0 (0,0) | 7 | 0 (0,0) |
| Abkürzungen: DAA: Direkt antiviral wirksame Substanz; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR ₁₂ : Anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Behandlungsende; UE: Unerwünschtes Ereignis a: Bei 9 Patienten (22,5 %) mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion und keinem Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion trat ein DAA-bezogenes UE auf. | | | | |

Tabelle 4-5: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Fragestellung

| Endpunkt Zeitpunkt | Veränderung MW (SD) | | | |
|---|---------------------|---|---|--|
| | N | HCV-GT1-, 4-, 5- oder 6-Patienten (Fragestellung 1) | N | HCV-GT2- oder 3- Patienten (Fragestellung 2) |
| Gesamtscore | | | | |
| <i>Overall</i> | | | | |
| Veränderung bis EOT | 37 | 1,87 (8,046) | 7 | 4,50 (5,868) |
| Veränderung bis Nachbehandlungswoche 12 | 37 | -0,32 (8,922) | 7 | 0,78 (7,364) |
| <i>Self-Reporter^a</i> | | | | |
| Veränderung bis EOT | 12 | 2,81 (6,261) | 0 | - |
| Veränderung bis Nachbehandlungswoche 12 | 8 | 0,27 (10,518) | 0 | - |
| <i>Proxy-Reporter^a</i> | | | | |
| Veränderung bis EOT | 25 | 1,42 (8,859) | 7 | 4,50 (5,868) |
| Veränderung bis Nachbehandlungswoche 12 | 29 | -0,49 (8,635) | 7 | 0,78 (7,364) |

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

| Endpunkt Zeitpunkt | Veränderung MW (SD) | | | |
|---|---------------------|---|---|--|
| | N | HCV-GT1-, 4-, 5- oder 6-Patienten (Fragestellung 1) | N | HCV-GT2- oder 3- Patienten (Fragestellung 2) |
| Self-Reporter (Sensitivitätsanalyse)^b | | | | |
| Veränderung bis EOT | 10 | 3,15 (6,368) | 0 | - |
| Veränderung bis Nachbehandlungswoche 12 | 7 | 3,42 (6,066) | 0 | - |
| Körperliche Gesundheit | | | | |
| Overall | | | | |
| Veränderung bis EOT | 37 | 1,10 (9,206) | 7 | 6,70 (7,953) |
| Veränderung bis Nachbehandlungswoche 12 | 37 | -1,10 (9,352) | 7 | 1,34 (9,859) |
| Self-Reporter^a | | | | |
| Veränderung bis EOT | 12 | 2,08 (6,155) | 0 | - |
| Veränderung bis Nachbehandlungswoche 12 | 8 | 2,34 (9,263) | 0 | - |
| Proxy-Reporter^a | | | | |
| Veränderung bis EOT | 25 | 0,63 (10,443) | 7 | 6,70 (7,953) |
| Veränderung bis Nachbehandlungswoche 12 | 29 | -2,05 (9,311) | 7 | 1,34 (9,859) |
| Self-Reporter (Sensitivitätsanalyse)^b | | | | |
| Veränderung bis EOT | 10 | 2,81 (5,403) | 0 | - |
| Veränderung bis Nachbehandlungswoche 12 | 7 | 4,91 (6,213) | 0 | - |
| Psychosoziale Gesundheit | | | | |
| Overall | | | | |
| Veränderung bis EOT | 37 | 2,27 (9,787) | 7 | 3,33 (5,853) |
| Veränderung bis Nachbehandlungswoche 12 | 37 | 0,09 (11,620) | 7 | 0,48 (7,620) |
| Self-Reporter^a | | | | |
| Veränderung bis EOT | 12 | 3,19 (9,782) | 0 | - |
| Veränderung bis Nachbehandlungswoche 12 | 8 | -0,83 (13,393) | 0 | - |
| Proxy-Reporter^a | | | | |
| Veränderung bis EOT | 25 | 1,83 (9,959) | 7 | 3,33 (5,853) |
| Veränderung bis Nachbehandlungswoche 12 | 29 | 0,34 (11,334) | 7 | 0,48 (7,620) |
| Self-Reporter (Sensitivitätsanalyse)^b | | | | |
| Veränderung bis EOT | 10 | 3,33 (10,628) | 0 | - |
| Veränderung bis Nachbehandlungswoche 12 | 7 | 2,62 (9,900) | 0 | - |
| Emotionale Funktionsfähigkeit | | | | |
| Overall | | | | |
| Veränderung bis EOT | 37 | 0,64 (12,443) | 7 | 10,00 (14,142) |
| Veränderung bis Nachbehandlungswoche 12 | 37 | -0,54 (14,423) | 7 | 0,00 (13,844) |

| Endpunkt Zeitpunkt | Veränderung MW (SD) | | | |
|---|---------------------|---|---|--|
| | N | HCV-GT1-, 4-, 5- oder 6-Patienten (Fragestellung 1) | N | HCV-GT2- oder 3- Patienten (Fragestellung 2) |
| Self-Reporter^a | | | | |
| Veränderung bis EOT | 12 | 1,67 (13,371) | 0 | - |
| Veränderung bis Nachbehandlungswoche 12 | 8 | 0,00 (14,392) | 0 | - |
| Proxy-Reporter^a | | | | |
| Veränderung bis EOT | 25 | 0,15 (12,228) | 7 | 10,00 (14,142) |
| Veränderung bis Nachbehandlungswoche 12 | 29 | -0,69 (14,683) | 7 | 0,00 (13,844) |
| Self-Reporter (Sensitivitätsanalyse)^b | | | | |
| Veränderung bis EOT | 10 | 1,50 (14,347) | 0 | - |
| Veränderung bis Nachbehandlungswoche 12 | 7 | 0,71 (15,392) | 0 | - |
| Soziale Funktionsfähigkeit | | | | |
| Overall | | | | |
| Veränderung bis EOT | 37 | 0,81 (11,457) | 7 | 5,00 (7,638) |
| Veränderung bis Nachbehandlungswoche 12 | 37 | -1,62 (15,593) | 7 | 2,14 (9,063) |
| Self-Reporter^a | | | | |
| Veränderung bis EOT | 12 | -0,42 (10,757) | 0 | - |
| Veränderung bis Nachbehandlungswoche 12 | 8 | -3,13 (15,338) | 0 | - |
| Proxy-Reporter^a | | | | |
| Veränderung bis EOT | 25 | 1,40 (11,948) | 7 | 5,00 (7,638) |
| Veränderung bis Nachbehandlungswoche 12 | 29 | -1,21 (15,905) | 7 | 2,14 (9,063) |
| Self-Reporter (Sensitivitätsanalyse)^b | | | | |
| Veränderung bis EOT | 10 | -1,50 (11,316) | 0 | - |
| Veränderung bis Nachbehandlungswoche 12 | 7 | -0,71 (14,840) | 0 | - |
| Schulische Funktionsfähigkeit | | | | |
| Overall | | | | |
| Veränderung bis EOT | 37 | 5,27 (14,622) | 7 | -5,00 (16,330) |
| Veränderung bis Nachbehandlungswoche 12 | 37 | 2,43 (14,607) | 7 | -0,71 (9,322) |
| Self-Reporter^a | | | | |
| Veränderung bis EOT | 12 | 8,33 (13,872) | 0 | - |
| Veränderung bis Nachbehandlungswoche 12 | 8 | 0,63 (22,903) | 0 | - |
| Proxy-Reporter^a | | | | |
| Veränderung bis EOT | 25 | 3,80 (15,019) | 7 | -5,00 (16,330) |
| Veränderung bis Nachbehandlungswoche 12 | 29 | 2,93 (11,916) | 7 | -0,71 (9,322) |
| Self-Reporter (Sensitivitätsanalyse)^b | | | | |
| Veränderung bis EOT | 10 | 10,00 (14,720) | 0 | - |

| Endpunkt Zeitpunkt | Veränderung MW (SD) | | | |
|--|---------------------|---|---|--|
| | N | HCV-GT1-, 4-, 5- oder 6-Patienten (Fragestellung 1) | N | HCV-GT2- oder 3- Patienten (Fragestellung 2) |
| Veränderung bis Nachbehandlungswoche 12 | 7 | 7,86 (11,127) | 0 | - |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung. a: Veränderung zu Baseline unabhängig, ob zu Baseline die Erfassung als Proxy-Reporter oder Self-Reporter erfolgte. b: Nur die Patienten wurden berücksichtigt, die sowohl zum Beobachtungszeitpunkt als auch zu Baseline den Fragebogen selbst beantwortet haben. | | | | |

Kein Patient verstarb während der Studie M16-123 (DORA). Alle 47 Patienten (100 %) erreichten eine SVR₁₂.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des PedsQL erfasst, wobei ein Anstieg des Scores einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entspricht. Die Lebensqualität der Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion, gemessen anhand der Änderung der Scorewerte zwischen Baseline und Ende der Behandlung bzw. 12 Wochen nach Behandlungsende, blieb weitgehend konstant – unabhängig davon, ob die Einschätzung vom Patienten selbst oder durch einen Stellvertreter ausgefüllt wurde. Dieses Ergebnis zeigt somit, dass Patienten mit G/P-Therapie in ihrer Lebensqualität nicht beeinträchtigt sind. Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder -3-Infektion sind aufgrund der geringen Patientenzahl (7 Patienten) nicht aussagekräftig.

Die Gesamtrate UE lag bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion bei 87,2 %, bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion bei 100,0 %. Bei 9 Patienten (22,5 %) mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion und keinem Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder -3-Infektion trat ein direkt antiviral wirksame Substanz (direct-acting antiviral agent, DAA)-bezogenes UE auf. Kein Patient brach die Therapie aufgrund eines UE ab und kein Patient hatte ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE). Die UE von speziellem Interesse hepatische Dekompensation/hepatisches Versagen sowie hepatozelluläres Karzinom (hepatocellular carcinoma, HCC) traten ebenfalls bei keinem der Patienten auf. Lediglich einer der Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder -6-Infektion hatte ein UE vom Grad 3. Es handelte sich dabei um eine Depression, wobei der betroffene Patient bereits zu Studienbeginn eine Vorgeschichte der Depression oder bipolaren Störung aufwies.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Wie bei Studien mit Kindern und Jugendlichen in der betrachteten Indikation üblich und im Rahmen des paediatric investigation plans (PIP) mit den Zulassungsbehörden abgestimmt, wurde die klinische Studie mit G/P im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht vergleichend durchgeführt. Demnach lagen für die Nutzenbewertung von G/P in Jugendlichen zwischen

12 und < 18 Jahren keine direkt vergleichenden Studien zwischen G/P und den vom G-BA bestimmten ZVT vor. Ein Zusatznutzen auf Basis direkt vergleichender Studien kann daher nicht belegt werden.

Zur Darstellung des positiven Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils von G/P wurden daher für die vorliegende Nutzenbewertung die Ergebnisse der einarmigen, nicht kontrollierten Phase-III-Studie M16-123 (DORA) herangezogen. In dieser Studie konnte das positive Nutzen-Risikoprofil von G/P durch die im Folgenden aufgeführten Ergebnisse gezeigt werden:

- Heilungsraten von 100 % unabhängig vom Genotyp
- Keine Verschlechterung der Lebensqualität zum Behandlungsende und darüber hinaus
- Keine SUE oder Therapieabbrüche aufgrund von UE
- Keine UE von speziellem Interesse (hepatische Dekompensation/hepatisches Versagen oder HCC)
- Niedrige Raten an DAA-bezogenen UE und Grad ≥ 3 UE (lediglich ein Patient mit UE vom Grad 3)

In der Zusammenschau der hier aufgeführten Daten deckt G/P den medizinischen Bedarf in jugendlichen Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion, indem die Therapie mit G/P – auch in bisher schwer behandelbaren Patienten (bspw. Genotyp-3-Patienten oder Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung) – über alle Genotypen hinweg hohe Heilungsraten erzielt, keine zusätzliche Gabe von RBV benötigt und insgesamt sehr gut verträglich 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 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 Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion. Seit Juli 2017 ist G/P bereits zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei Erwachsenen zugelassen [3].

Innerhalb des neuen Anwendungsgebiets ergeben sich aus der Festlegung der ZVT durch den G-BA zwei Subpopulationen, die bei der Nutzenbewertung getrennt betrachtet werden [4]. Eine weitere Differenzierung nach Genotyp wird wegen des pangenotypischen Wirkmechanismus von G/P nicht vorgenommen. Eine Differenzierung nach anderen Krankheitscharakteristika (Vorbehandlung, Zirrhosestatus, Nieren-/Lebertransplantation) wird weiterhin nicht vorgenommen, da diese Merkmale bei Jugendlichen insgesamt selten sind. Die Zusammenfassung der HCV-Genotypen zur jeweiligen Subpopulation erfolgt entsprechend der Festlegung der ZVT durch den G-BA, damit ergeben sich die in Tabelle 4-6 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4-6: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen

| Fragestellung | Population | Intervention | ZVT |
|---------------|--|---|---|
| 1 | Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT1-, 4-, 5- oder 6-Infektion ^a | G/P für 8 oder 12 Wochen ^b | LDV/SOF für 8, 12 oder 24 Wochen ^d |
| 2 | Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-GT2- oder 3-Infektion ^a | G/P für 8, 12 oder 16 Wochen ^c | SOF+RBV für 12 oder 24 Wochen ^e |

Abkürzungen: G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IFN: Interferon; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für beide Fragestellungen gilt 300/120 mg G/P einmal täglich.

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: Die empfohlene Behandlungsdauer für Patienten ohne Zirrhose beträgt 8 Wochen, für Patienten mit kompensierter Zirrhose 12 Wochen. Für leber- oder nierentransplantierte Patienten wird eine Behandlungsdauer von mindestens 12 Wochen empfohlen.

c: Für therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit Genotyp-2-Infektion sowie für therapienaive Patienten mit Genotyp-3-Infektion beträgt die empfohlene Behandlungsdauer 8 Wochen (ohne Zirrhose) oder 12 Wochen (mit kompensierter Zirrhose). Für vorbehandelte Genotyp-3-infizierte Patienten ist eine Behandlungszeit von 16 Wochen empfohlen. Für leber- oder nierentransplantierte Patienten 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: Die erforderliche Behandlungsdauer sowie die Notwendigkeit zur Gabe von RBV richten sich nach den Angaben in der Fachinformation [1] und hängen unter anderem von Genotyp, Vorbehandlungs- und Zirrhosestatus ab.

e: Die erforderliche Behandlungsdauer richtet sich nach den Angaben in der Fachinformation [2] und hängt unter anderem vom Genotyp und dem Vorliegen von negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigen Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien assoziiert waren, ab.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des Zusatznutzens von G/P bei der Behandlung von jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT. Die Bewertung erfolgt anhand der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten auf der Basis der bestverfügbaren Evidenz zu G/P. Die relevanten Komponenten der Fragestellung werden im Weiteren beschrieben.

Patientenpopulation

G/P wird bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren zur Behandlung einer chronischen HCV-Infektion angewendet. Die Patientenpopulation wird in der Fachinformation konkretisiert durch die Nennung der Behandlungsdauer für spezifische Populationen in Abhängigkeit vom HCV-Genotyp, Zirrhose, Vorbehandlungsstatus und Vorliegen einer Leber- oder Nierentransplantation. Die Dosierung und die Behandlungsdauer von G/P bei Jugendlichen entsprechen dabei denen von erwachsenen Patienten. Für das vorliegende Dossier im Anwendungsgebiet jugendliche Patienten von 12 bis < 18 Jahren ergeben sich auf Basis der festgelegten ZVT zwei relevante Subpopulationen. Diese und die dazu gehörigen Fragestellungen sind in Tabelle 4-6 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). Die Dauer der Behandlung mit G/P beträgt in Abhängigkeit des HCV-Genotyps, Vorbehandlungsstatus, Zirrhosestatus und Leber- oder Nierentransplantationsstatus 8-16 Wochen. In therapienaiven Patienten mit HCV-Genotyp 1-6 erfolgt die Therapie über 8 Wochen in Patienten ohne Zirrhose und über 12 Wochen in Patienten mit kompensierter Zirrhose. Mit Ausnahme von Genotyp-3-Patienten gelten für vorbehandelte Patienten die gleichen Empfehlungen. Vorbehandelte Patienten mit Genotyp 3 ohne oder mit kompensierter Zirrhose werden hingegen für 16 Wochen behandelt. In leber- oder nierentransplantierten Patienten wird eine Behandlungsdauer von mindestens 12 Wochen empfohlen. Eine 16-wöchige Behandlungsdauer sollte bei Genotyp-3-infizierten Patienten mit einer Vorbehandlung mit pegyliertem Interferon (peg-IFN)+RBV±SOF oder mit SOF+RBV in Betracht gezogen werden [3].

Vergleichstherapie

In einem Beratungsgespräch am 12. Juli 2018 wurden durch den G-BA die in Tabelle 4-7 dargestellten ZVT für G/P festgelegt [4].

Tabelle 4-7: Vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet

| Patientenpopulation | Zweckmäßige Vergleichstherapie (Beratungsgespräch 12. Juli 2018) |
|--|---|
| HCV-GT1-, 4-, 5- oder 6-Patienten | LDV/SOF |
| HCV-GT2- oder 3-Patienten | SOF+RBV |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir | |

AbbVie folgt den durch den G-BA festgelegten ZVT.

Endpunkte

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

- Mortalität
- Morbidität (z. B. SVR₁₂)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (z. B. anhand des PedsQL)
- UE

Studientypen

RCT bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit. Aufgrund der sehr geringen Patientenzahl HCV-infizierter Jugendlicher (12 bis < 18 Jahre) sowie der laufenden klinischen Entwicklung zahlreicher DAA-Regime würde die Rekrutierung ausreichend vieler Patienten

zum Nachweis signifikanter Ergebnisse in einer Vergleichsstudie sehr lange dauern, was die Verfügbarkeit innovativer Arzneimittel für Kinder und Jugendliche erheblich erschweren und deren medizinische Versorgung beeinträchtigen würde. Einarmige Studien sind daher in der betrachteten Altersgruppe, auch aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils bisheriger, zugelassener Therapieoptionen, üblich und werden von den Zulassungsbehörden akzeptiert. Falls zur Beantwortung einer Fragestellung keine RCT vorliegen sollten, wird daher in diesen Fällen 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.

Gemäß der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellungen zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von G/P wird zunächst nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gesucht. Sollten bei der Suche nach RCT keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert werden, wird nach Studien mit geringerem Evidenzgrad gesucht. Diejenigen Studien, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind, werden anhand prädefinierter Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Diese sind in Tabelle 4-8 und Tabelle 4-9 dargestellt.

Nicht adjustierte indirekte Vergleiche können im vorliegenden Fall nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, da dramatische Effekte im Sinne einer zehnfachen Verbesserung eines Endpunkts im Vergleich zu den ZVT LDV/SOF und SOF+RBV aufgrund der hohen Ansprechraten sowie der Interferon (IFN)-Freiheit der ZVT [5, 6] medizinisch nicht zu erwarten sind. Daher wurde auf entsprechende Recherchen zu den ZVT verzichtet.

Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RCT)

| | Einschlusskriterien | | Ausschlusskriterien | |
|--|---|----|---|----|
| Population | <p>Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer Hepatitis C</p> <p><i>Fragestellung 1:</i> Patienten mit HCV-GT1-, 4-, 5- oder 6-Infektion^a</p> <p><i>Fragestellung 2:</i> Patienten mit HCV-GT2- oder 3-Infektion^a</p> | E1 | Patienten, die nicht in einer der genannten Fragestellungen enthalten sind | A1 |
| Intervention^{b, c} | <p><i>Fragestellung 1:</i> G/P 300 mg/120 mg (QD)</p> <ul style="list-style-type: none"> für 8 Wochen (therapienaiv oder therapieerfahren, ohne Zirrhose) für 12 Wochen (therapienaiv oder therapieerfahren, mit kompensierter Zirrhose) <p><i>Fragestellung 2:</i> G/P 300 mg/120 mg (QD)</p> <p>für 8 Wochen (HCV-GT2-Patienten, terapienaiv oder therapieerfahren, ohne Zirrhose)</p> <p>für 8 Wochen (HCV-GT3-Patienten, terapienaiv, ohne Zirrhose)</p> <p>für 12 Wochen (HCV-GT2-Patienten, terapienaiv oder therapieerfahren, mit kompensierter Zirrhose)</p> <p>für 12 Wochen (HCV-GT3-Patienten, terapienaiv, mit kompensierter Zirrhose)</p> <p>für 16 Wochen (HCV-GT3-Patienten, therapieerfahren)</p> | E2 | Abweichende Dosierungen der Wirkstoffe, abweichende Intervention, nicht fachinformationskonformer Einsatz (z. B. Wirkstoffkombination entspricht nicht Fachinformation) | A2 |
| Vergleichs-therapie^d | <p><i>Fragestellung 1:</i> LDV/SOF (90 mg/40 mg)</p> <p><i>Fragestellung 2:</i> SOF (400 mg)+RBV (gewichtabhängige Dosierung von RBV jeweils gemäß Fachinformation)</p> | E3 | Abweichende Vergleichstherapie oder von der zugelassenen Dosierung abweichende Dosierungen | A3 |
| Endpunkte | <p>Mindestens ein in der Indikation patientenrelevanter Endpunkt berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> Mortalität Morbidität (z. B. SVR) Gesundheitsbezogene Lebensqualität | E4 | Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet | A4 |

| | Einschlusskriterien | | Ausschlusskriterien | |
|------------------------|---|----|--|----|
| | • UE | | | |
| Studientyp | RCT | E5 | Andere Studientypen | A5 |
| Studiendauer | ≥ 20 Wochen (mindestens 8 Wochen Behandlung und 12 Wochen Nachbeobachtung) | E6 | Kürzere Studiendauer | A6 |
| Publikationstyp | Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht | E7 | Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar | A7 |

Abkürzungen: CONSORT: Consolidated standards of reporting trials; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; QD: Einmal täglich (quaque die) ; peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; SVR: Anhaltendes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis

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: Therapieerfahrene Patienten: Vorbehandlung entspricht deutscher Fachinformation.

c: Bei leber- oder nierentransplantierten Patienten sollte die Anwendung über mindestens 12 Wochen erfolgen, bei leber- oder nierentransplantierten vorbehandelten Genotyp-3-Patienten sollte eine Behandlungsdauer von 16 Wochen in Betracht gezogen werden. Aufgrund der Annahme minimaler Anteile dieser Patientengruppe bei jugendlichen Patienten wird diese Patientengruppe nicht separat ausgewiesen.

d: Therapiedauer und Dosierung gemäß deutscher Fachinformation.

Tabelle 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nicht randomisierte Studien)

| | Einschlusskriterien | | Ausschlusskriterien | |
|------------------------------------|--|----|---|----|
| Population | Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer Hepatitis C <i>Fragestellung 1:</i> Patienten mit HCV-GT1-, 4-, 5- oder 6-Infektion ^a <i>Fragestellung 2:</i> Patienten mit HCV-GT2- oder 3-Infektion ^a | E1 | Patienten, die nicht in einer der genannten Fragestellungen enthalten sind | A1 |
| Intervention^{b, c} | <i>Fragestellung 1:</i> G/P 300 mg/120 mg (QD) <ul style="list-style-type: none"> für 8 Wochen (therapienaiv oder therapieerfahren, ohne Zirrhose) für 12 Wochen (therapienaiv oder therapieerfahren, mit kompensierter Zirrhose) <i>Fragestellung 2:</i> G/P 300 mg/120 mg (QD) | E2 | Abweichende Dosierungen der Wirkstoffe, abweichende Intervention, nicht fachinformationskonformer Einsatz (z. B. Wirkstoffkombination entspricht nicht Fachinformation) | A2 |

| | Einschlusskriterien | | Ausschlusskriterien | |
|------------------------------|---|----|--|----|
| | für 8 Wochen (HCV-GT2-Patienten, therapienaiv oder therapieerfahren, ohne Zirrhose) für 8 Wochen (HCV-GT3-Patienten, therapienaiv, ohne Zirrhose) für 12 Wochen (HCV-GT2-Patienten, therapienaiv oder therapieerfahren, mit kompensierter Zirrhose) für 12 Wochen (HCV-GT3-Patienten, therapienaiv, mit kompensierter Zirrhose) für 16 Wochen (HCV-GT3-Patienten, therapieerfahren) | | | |
| Vergleichs-therapie | Keine Einschränkungen | E3 | Keine Einschränkungen | A3 |
| Endpunkte | Mindestens ein in der Indikation patientenrelevanter Endpunkt berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität (z. B. SVR) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • UE | E4 | Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet | A4 |
| Studientyp | <ul style="list-style-type: none"> • Nicht randomisierte kontrollierte Studien • Nicht kontrollierte Studien | E5 | <ul style="list-style-type: none"> • Review-Artikel • Meta-Analysen • Fallberichte • Tierexperimentelle Studien • Beobachtungsstudien • Nicht interventionelle Studien | A5 |
| Studiendauer | ≥ 20 Wochen (mindestens 8 Wochen Behandlung und 12 Wochen Nachbeobachtung) | E6 | Kürzere Studiendauer | A6 |
| Publikations- typ | Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT- oder TREND-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht | E7 | Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar | A7 |

| | Einschlusskriterien | | Ausschlusskriterien | |
|---|---------------------|--|---------------------|--|
| <p>Abkürzungen: CONSORT: Consolidated standards of reporting trials; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp, HCV: Hepatitis-C-Virus; peg-IFN: Pegyliertes Interferon; QD: Einmal täglich (quaque die); RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; SVR: Anhaltendes virologisches Ansprechen; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Design; UE: Unerwünschtes Ereignis</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: Therapieerfahrene Patienten: Vorbehandlung entspricht deutscher Fachinformation.</p> <p>c: Bei leber- oder nierentransplantierten Patienten sollte die Anwendung über mindestens 12 Wochen erfolgen, bei leber- oder nierentransplantierten vorbehandelten Genotyp-3-Patienten sollte eine Behandlungsdauer von 16 Wochen in Betracht gezogen werden. Aufgrund der Annahme minimaler Anteile dieser Patientengruppe bei jugendlichen Patienten wird diese Patientengruppe nicht separat ausgewiesen.</p> | | | | |

Begründung der Wahl der Einschlusskriterien für Studien

Population

Die Patientenpopulation ergibt sich aus dem Wortlaut der Zulassungserweiterung für G/P auf jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer Hepatitis C [3]. Nach Festlegung der ZVT durch den G-BA (LDV/SOF und SOF+RBV) ergibt sich keine Notwendigkeit für eine Unterscheidung von Subpopulationen nach Vorbehandlungsstatus. Für die Therapie mit G/P spielt zudem der Vorbehandlungsstatus (mit peg-IFN+RBV±SOF oder SOF+RBV) mehrheitlich keine Rolle. Das Vorliegen einer Zirrhose oder einer Nieren- oder Lebertransplantation sind bei Jugendlichen seltene Faktoren, weshalb eine Untersuchung in entsprechenden einzelnen Subpopulationen als nicht sinnvoll erachtet wird. Letztlich wird aufgrund des pangenotypischen Wirkprofils von G/P eine Differenzierung der Fragestellungen nach einzelnen Genotypen nicht vorgenommen. Für die Nutzenbewertung erfolgt deshalb eine Zusammenfassung der Genotypen zu zwei Subpopulationen entsprechend der Festlegung der ZVT durch den G-BA.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist G/P [3]. Die empfohlene Dosierung beträgt 300 mg/120 mg (drei Tabletten mit je 100 mg/40 mg) einmal pro Tag zusammen mit einer Mahlzeit. Angaben zur Behandlungsdauer sind Tabelle 4-8 zu entnehmen.

Vergleichstherapie

Am 12. Juli 2018 wurden folgende ZVT für G/P bei jugendlichen Patienten mit chronischer Hepatitis C durch den G-BA festgelegt [4]:

- HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion (Fragestellung 1): LDV/SOF (90 mg/40 mg)
- HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion (Fragestellung 2): SOF (400 mg)+RBV (Dosierung abhängig vom Gewicht [< 47 kg = 15 mg/kg/Tag, 47-49 kg = 600 mg/Tag, 50-65 kg = 800 mg/Tag, 66-80 kg = 1.000 mg/Tag und > 81 kg = 1.200 mg])

Der Festlegung der Vergleichstherapien wird gefolgt. 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,

wird bei der Selektion relevanter Studien keine Einschränkung hinsichtlich der Vergleichstherapie vorgenommen.

Endpunkte

In die Nutzenbewertung sind Studien einzuschließen, die zumindest einen in der Indikation patientenrelevanten Endpunkt untersuchen und berichten. Gemäß Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA gelten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevant [7]. Diese umfassen unter anderem SVR₁₂, 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 kontrollierte Studien und nicht kontrollierte Studien), insbesondere dann, wenn keine RCT zur Verfügung stehen. Im vorliegenden Dossier wird zunächst nach RCT gesucht. Sollten bei der Suche nach RCT keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert werden können, wird auch nach Studien mit geringerem Evidenzgrad gesucht.

Studiendauer

Die Studiendauer ergibt sich aus der Behandlungsdauer und der Nachbeobachtungsdauer. Das Kriterium der Mindeststudiendauer ergibt sich zum einen aus der Behandlungsdauer gemäß Fachinformation (8, 12 oder 16 Wochen) [3] sowie aus den Leitlinien, die eine Bewertung des primären Endpunkts SVR₁₂ als adäquat einstufen [8, 9]. Die mindestens 8-wöchige Behandlung und die 12-wöchige Nachbeobachtung ergeben somit eine Mindeststudiendauer von 20 Wochen.

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 Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medical Database (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 Unternehmen 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), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal, Suchportal der World Health Organization (WHO) (<http://apps.who.int/trialsearch/>), im European Union Clinical Trials Register (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 (statistical analysis plan, SAP) (falls vorhanden) oder aus Volltextpublikationen der jeweiligen Studien.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials 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.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials ist vor allem für die Einschätzung von RCT von Bedeutung. Ergebnisse aus nicht randomisierten Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [10]. Daher wird in diesem Fall auf eine detaillierte Bewertung der einzelnen Aspekte des Verzerrungspotenzials auf Studienebene in Abschnitt 4.3.2.3.2.2 sowie in Anhang 4-F verzichtet.

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 werden zusätzlich für alle Endpunkte das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene führt grundsätzlich zu einer Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene als hoch für alle Endpunkte der betreffenden Studie. Einzelne Abweichungen von diesem Vorgehen werden entsprechend begründet.

Da bei nicht randomisierten und nicht kontrollierten Studien generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen wird, wird auch auf Endpunktebene grundsätzlich ein potenziell hohes Verzerrungspotenzial angenommen. Abweichungen von diesem Vorgehen werden 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.

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-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 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.

Entsprechend werden gemäß Dossievorlage für die identifizierte nicht randomisierte Studie die Items 1-13 (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 demografischen Merkmale dargestellt:

- Alter (stetig und kategorial)
- Geschlecht
- Größe (stetig und kategorial)
- Body-Mass-Index (BMI [stetig und kategorial])
- Ethnie
- Geografische Region

Als krankheitsbeschreibende Faktoren werden folgende Charakteristika dargestellt:

- HCV-Genotyp
- HCV-Subgenotyp
- Zirrhosestatus
- Fibrosestatus (METAVIR) zu Baseline
- Child-Pugh-Score zu Baseline (Patienten mit Zirrhose)
- Vorbehandlung
- Art der Vorbehandlung
- Art des vorherigen Nichtansprechens
- HCV-Ribonukleinsäure (RNA) zu Baseline (stetig und kategorial)
- Thrombozytenzahl zu Baseline (stetig und kategorial)
- Albumin zu Baseline (stetig und kategorial)
- Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) zu Baseline (stetig und kategorial)
- Aspartat-Aminotransferase (AST) zu Baseline (stetig)
- Alanin-Aminotransferase (ALT) zu Baseline (stetig)

- Bilirubin total zu Baseline (stetig)
- Intravenöser Drogenkonsum
- Dauerhafte Substitutionsbehandlung
- HCV-humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-Koinfektion

Außerdem werden die Anzahl und der Anteil der Studienabbrecher dargestellt. Die Trennpunkte für die Konkretisierung stetiger Variablen werden grundsätzlich, soweit sinnvoll, gemäß Präspezifizierung gewählt. Für das Merkmal Alter, für das im Studienbericht innerhalb der Kohorte der jugendlichen Patienten keine Kategorisierung vorgesehen war, wurde der Trennpunkt angelehnt an vorhergehende Dossiers zur Nutzenbewertung zur chronischen HCV-Infektion bei Jugendlichen gewählt (< 15 Jahre; \geq 15 Jahre) und auch später in den Subgruppenauswertungen nach Alter verwendet. Des Weiteren kann mit diesem Trennpunkt ein ausgewogenes Patientenverhältnis zwischen den Gruppen gewährleistet werden.

Patientenrelevante Endpunkte

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

- Mortalität (Gesamtmortalität)
- Morbidität (SVR₁₂)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des PedsQL
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Gesamtrate UE
 - SUE
 - UE, die zum Therapieabbruch führten
 - Schwere UE getrennt nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad (\geq 3)
 - UE von speziellem Interesse: hepatische Dekompensation/hepatisches Versagen, HCC
 - Häufige UE: UE, die bei mehr als zwei Patienten in der gesamten Studienpopulation aufgetreten sind

Die kategorialen und dichotomen Endpunkte werden anhand von absoluten Zahlen und prozentualen Anteilen zusammengefasst. Stetige Endpunkte werden anhand ihrer Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (SD) dargestellt. Für patientenberichtete Endpunkte (erhoben mittels des PedsQL) werden die absoluten Veränderungen bezogen auf den Ausgangswert dargestellt [11]. Die Berechnung von Effektschätzungen zum Vergleich zweier Interventionen erfolgt nur für direkt vergleichende Studien.

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 [7, 10]. Klinische Studien im Indikationsgebiet sind aufgrund der z. T. langen Erkrankungsdauer und des meist langsamen Krankheitsprogresses nicht darauf ausgelegt, die Mortalität zu untersuchen. Wesentliche Studienziele bei der hier betrachteten Patientengruppe der jugendlichen Patienten sind die Untersuchung von Sicherheit, Effektivität und Pharmakokinetik einer Therapie. Heutige Therapieansätze im Anwendungsgebiet der chronischen Hepatitis C zielen auf das Vermeiden der Spätfolgen der Infektion und somit der Mortalität ab.

Morbidität***Anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR₁₂)***

Grundsätzlich stellt die chronische Hepatitis C durch die mit der Infektion assoziierte erhöhte Morbidität und Mortalität eine behandlungsbedürftige Erkrankung dar [12]. Eine spontane Heilung erfolgt in der Phase der chronischen Infektion nur selten [13]. Das Ziel einer HCV-Therapie ist die komplette Eliminierung des HCV und damit verbunden die Senkung der Morbidität und Mortalität der HCV-Infektion [12]. Definiert wird die Eliminierung des HCV durch die SVR. SVR als zentrales Therapieziel wird von den Leitlinien [8, 12] anerkannt und auch von den Zulassungsbehörden akzeptiert [14, 15].

Es wurde mehrfach gezeigt, dass das Erreichen der SVR mit einer verminderten Mortalität und/oder Stillstand der Erkrankung bzw. einem verlangsamten Fortschreiten verbunden ist [16-27].

Durch die Eliminierung des HCV werden das Fortschreiten der Lebererkrankung sowie mögliche extrahepatische Manifestationen verhindert, das Risiko eines HCCs wird vermindert, die Lebensqualität verbessert und das Infektionsrisiko aufgehoben [12]. Das Erreichen der SVR kann demnach mit der Heilung der Infektion gleichgesetzt werden. Auch das Robert Koch-Institut (RKI) bezeichnet das Erreichen einer SVR als Heilung der Infektion [28].

Auch der G-BA hat bei vorherigen Nutzenbewertungen die Patientenrelevanz der SVR anerkannt [5, 6, 29-39].

In der für die Nutzenbewertung relevanten Studie dieses Dossiers wurde der primäre Endpunkt – die SVR – operationalisiert als der Anteil an Patienten, deren HCV-RNA 12 Wochen nach Behandlungsende unterhalb der Nachweisgrenze (15 internationale Einheiten [IU]/mL) liegt (SVR₁₂).

SVR wurde lange als fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut mit einem sensitiven Assay mindestens 24 Wochen nach dem Ende der Therapie (SVR₂₄) definiert. Inzwischen werden SVR₁₂ und SVR₂₄ von den Leitlinien gleichgesetzt, eine anhaltende Therapieantwort wird als SVR₁₂ definiert [8, 12]. Aufgrund der hohen Übereinstimmung (Konkordanz) zwischen SVR₁₂ und SVR₂₄ wird SVR₁₂ sowohl von Zulassungsbehörden als auch von

Organisationen für health technology assessments (HTA) als adäquat angesehen. Die amerikanische und die europäische Zulassungsbehörde empfehlen SVR₁₂ als primären Endpunkt für Studien zur Evaluierung von DAA-Therapien [14, 15]. In vorangegangenen Nutzenbewertungen wurde die SVR₁₂ auch bereits vom G-BA anerkannt [5, 6, 33, 37, 39]. Die Konkordanz von SVR₁₂ und SVR₂₄ wurde bereits in Verfahren der frühen Nutzenbewertung im Bereich HCV bewiesen [40-42]. Als produktneutrales Phänomen ist dies auch auf G/P übertragbar. Daher werden, auch entsprechend der Entwicklung in nationalen und internationalen Leitlinien, im vorliegenden Dossier die Ergebnisse zur SVR₁₂ und nicht mehr zur SVR₂₄ berücksichtigt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)

Chronische Erkrankungen der Leber haben einen signifikanten Einfluss auf das Befinden der Patienten [43]. Sowohl krankheitsbedingte als auch therapiebedingte Nebenwirkungen können einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben [44]. Ebenso können mentale Gesundheitsprobleme (z. B. Depressionen, Erschöpfung und kognitive Störungen) hinzukommen [45]. Auch kann die Lebensqualität der HCV-infizierten Patienten durch soziale Aspekte beeinträchtigt werden. So können sich HCV-infizierte Patienten stigmatisiert fühlen, 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 [45]. Zudem kann die Stigmatisierung mit Problemen am Arbeitsplatz korrelieren, was zusätzlich die Lebensqualität der betroffenen Personen beeinträchtigen kann [45]. Auch Jugendliche, die noch nicht in einem Arbeitsverhältnis stehen, können durch ihre HCV-Infektion insbesondere im Bereich schulischer Fähigkeiten beeinträchtigt sein, was sich insgesamt negativ auf die Lebensqualität der Betroffenen auswirken kann [46].

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein vom G-BA und IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt [7, 10]. Im vorliegenden Dossier wurde die Lebensqualität anhand des PedsQL erfasst.

Der PedsQL-Fragebogen ist ein PRO-Instrument zur Erfassung der Lebensqualität von sowohl gesunden Kindern und Jugendlichen als auch pädiatrischen Patienten mit akuten oder chronischen Erkrankungen [47]. Der Fragebogen besteht aus vier multidimensionalen Subskalen (insgesamt 23 Fragen): der physikalischen Funktionsskala (8 Fragen: körperliche und sportliche Performance, Schmerzen), der emotionalen Funktionsskala (5 Fragen: u. a. Sorgen, Ängste), der sozialen Funktionsskala (5 Fragen: soziale Partizipation mit anderen Kindern) und der schulischen Funktionsskala (5 Fragen: u. a. Erinnerungsvermögen, Gründe für mögliches Fernbleiben des Unterrichts) [11, 48]. Der PedsQL-Fragebogen umfasst darüber hinaus drei zusammenfassende Skalen (Gesamtscore, Gesamtscore – körperliche Gesundheit, Gesamtscore – psychosoziale Gesundheit). (Die zusammenfassende Skala zur körperlichen Gesundheit ist hierbei jedoch identisch mit der physikalischen Funktionsskala.) Die Kategorien

decken alle relevanten Bereiche des alltäglichen Lebens ab und sind bei eingeschränkter körperlicher und psychosozialer Gesundheit von großer Bedeutung für den Patienten.

Die Bewertung einzelner Fragen erfolgt auf einer Skala von 0 (nie ein Problem) bis 4 (fast immer ein Problem). Diese Bewertung wird umgekehrt und durch lineare Transformation in eine Skala von 0-100 umgewandelt (0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25, 4 = 0). Ein höherer Score entspricht somit einer höheren gesundheitsbezogenen Lebensqualität [11, 48]. Falls mehr als 50 % der Fragen nicht beantwortet werden, wird der jeweilige Score nicht berechnet. Ansonsten wird der jeweilige Score über die Anzahl an beantworteten Fragen gemittelt.

Der PedsQL-Fragebogen umfasst zwei Formate, so dass er durch die Kinder oder Jugendlichen selbst oder durch ihre Eltern bzw. Erziehungsberechtigten (Proxy) beantwortet werden kann. Die in den beiden Formaten enthaltenen Fragen sind sinngemäß identisch und unterscheiden sich nur durch ihre Formulierung in der ersten oder in der dritten Person [11].

Der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Für den PedsQL-Fragebogen liegt eine ausreichende Validierung durch den Nachweis von interner Konsistenz [11], Test-Retest-Reliabilität [49] und interner Validität [48] vor. Der G-BA hat den PedsQL Generic Core Scale als ausreichend validierten und patientenrelevanten Endpunkt bereits in einigen Beschlüssen anerkannt [50-55].

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, GCP; International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH E6) erstellt und berichtet [56]. 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 Endpunkts 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 als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt [7, 10].

Im vorliegenden Dossier werden die Gesamtraten UE, SUE, UE getrennt nach CTCAE-Grad (≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE, UE von speziellem Interesse und häufige UE, die in der Studienpopulation bei mindestens zwei Patienten auftraten, als relevant erachtet und dargestellt. Die folgenden UE von speziellem Interesse sind im SAP der Zulassungsstudie M16-123 (DORA) präspezifiziert und werden im vorliegenden Dossier dargestellt:

- Hepatische Dekompensation/hepatisches Versagen, Identifizierung durch AbbVie Product MedDRA-Abfrage (product MedDRA query, PMQ) für „Hepatic Decompensation and Hepatic Failure“
- HCC, Identifizierung durch die MedDRA preferred terms (PT): hepatocellular carcinoma, hepatic neoplasm, hepatic cancer, hepatic cancer metastatic, and hepatic cancer recurrent.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen

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

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

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.

Da keine Meta-Analyse durchgeführt wird, wird auf eine Beschreibung der Methodik verzichtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse sowie der Schlussfolgerung gegenüber der Variation methodischer Faktoren.

In der für dieses Dossier identifizierten Studie sind zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt SVR₁₂ präspezifiziert:

Zum einen werden Anzahl und Anteil an Patienten, die SVR₁₂ erreichen, auf Basis der modified-intention-to-treat (mITT)-virological failure (VF)-Population dargestellt (im

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

Gegensatz zur primären Analyse, die auf Basis der ITT-Population durchgeführt wird). In die mITT-VF-Population werden alle Patienten der ITT-Patienten eingeschlossen außer den Patienten, die die SVR₁₂ aus anderen Gründen als virologisches Versagen nicht erreichen.

Zum anderen wird ein zweiseitiges 95 %-Konfidenzintervall für die SVR₁₂-Rate mittels der Wilson-Score-Methode berechnet, falls dies nicht bereits in der primären Analyse verwendet wird. In der primären Analyse wird die Wilson-Score-Methode nur verwendet, falls die Anzahl an Non-Respondern kleiner als fünf ist, standardmäßig wird die Normalverteilungsapproximation der Binomialverteilung zur Berechnung des Konfidenzintervalls zugrunde gelegt.

Erreichen alle Patienten in der Studie die SVR₁₂, unterscheiden sich die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse nicht von denen der primären Analyse, die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen werden in diesem Fall nicht separat dargestellt.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des PedsQL-Fragebogens wird eine Sensitivitätsanalyse dargestellt, bei der nur solche Patienten als Self-Reporter ausgewertet werden, die sowohl zu Baseline als auch zum Beobachtungszeitpunkt den Fragebogen selbst ausgefüllt haben (im Gegensatz zur präspezifizierten Analyse, bei der die Veränderung zu Baseline berechnet wird, unabhängig davon, ob der Patient zu Baseline Self- oder Proxy-Reporter war).

Für die Verträglichkeits-Endpunkte waren keine Sensitivitätsanalysen im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan definiert. Aus diesem Grund werden für diese Endpunkte keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

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 4.2.5.2 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

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

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

Zur Bewertung des Zusatznutzens von G/P wurde eine nicht randomisierte, nicht vergleichende Studie identifiziert. Eine Differenzierung zwischen potenziellen Effektmodifikationen und Effekten durch prognostische Faktoren oder aufgrund unterschiedlicher Basisrisiken ist in diesem Fall nicht möglich; es kann kein Interaktionstest durchgeführt werden. 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 [57-60].

Subgruppenanalysen werden zu allen patientenrelevanten, im Dossier dargestellten Endpunkten vorgenommen. Subgruppenanalysen werden nach den für die Studie präspezifizierten Subgruppenmerkmalen sowie nach Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie Zentrum bzw. Ländern durchgeführt, sofern die Aussagekraft der Subgruppenergebnisse auf Basis der Patientenzahlen ausreichend ist. Für den Fall, dass in einer Subgruppenkategorie weniger als zehn Patienten enthalten sind, werden Kategorien, wenn möglich, sinnvoll zusammengelegt, um valide Ergebnisse in den jeweiligen Subgruppen zu erhalten. Sind nicht in jeder Subgruppenkategorie (auch nach Zusammenlegung) mindestens zehn Patienten enthalten, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wird auf die Durchführung und Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet. Für binäre Endpunkte, bei denen nicht in mindestens einer Subgruppenkategorie mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind oder bei denen alle Patienten (mindestens) ein Ereignis berichteten, werden ebenfalls keine Subgruppenanalysen dargestellt. Dies ist angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in den Allgemeinen Methoden 5.0 vorgeschlagen hat [10].

Eine detaillierte Aufstellung, nach welchen potenziellen Merkmalen Subgruppenanalysen durchgeführt werden und für welche potenziellen Merkmale Subgruppenanalysen nicht sinnvoll sind und somit begründet ausgeschlossen werden müssen, findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.4.

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.

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.

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

Wie in Abschnitt 4.2.2 dargelegt, werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen/abgebrochen/ laufend) | Studiendauer | Therapiearme |
|--|-------------------------------|----------------------|---|--------------|--------------|
| Keine RCT identifiziert. | | | | | |
| Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 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.

Die Angaben in der Tabelle 4-10 haben den Stand vom 26. Januar 2019. Es konnten keine RCT identifiziert werden, die für die Bewertung von G/P in der Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren relevant sind.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|--------------------|---|
| Nicht zutreffend. | |

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.

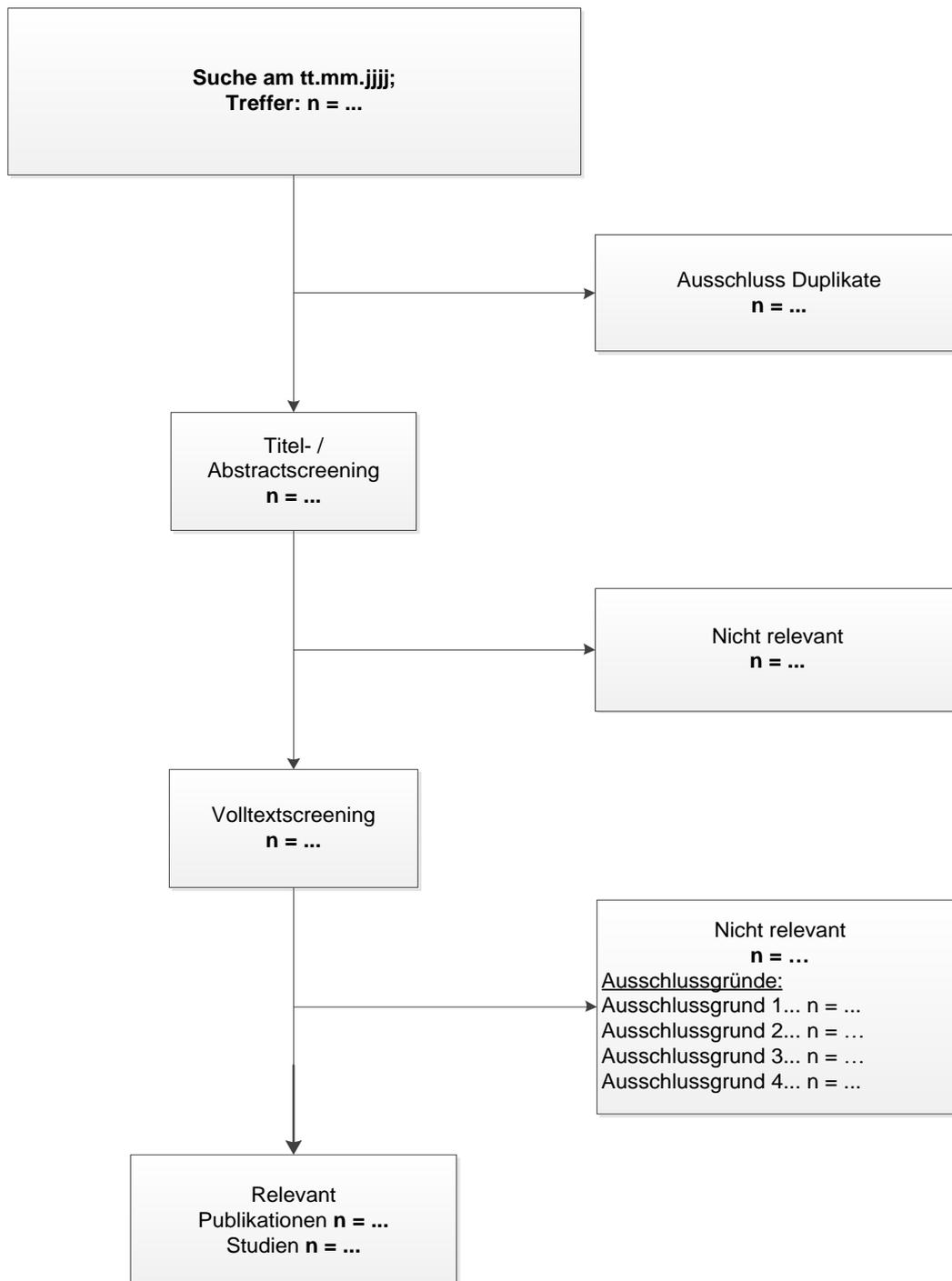


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der systematischen bibliografischen Literaturrecherche vom 26. Januar 2019 nach dem zu bewertenden Arzneimittel G/P wurden nach Ausschluss der Duplikate 79 Treffer identifiziert, die auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und

Ausschlusskriterien (Tabelle 4-8) überprüft wurden. Abbildung 2 zeigt das Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche.

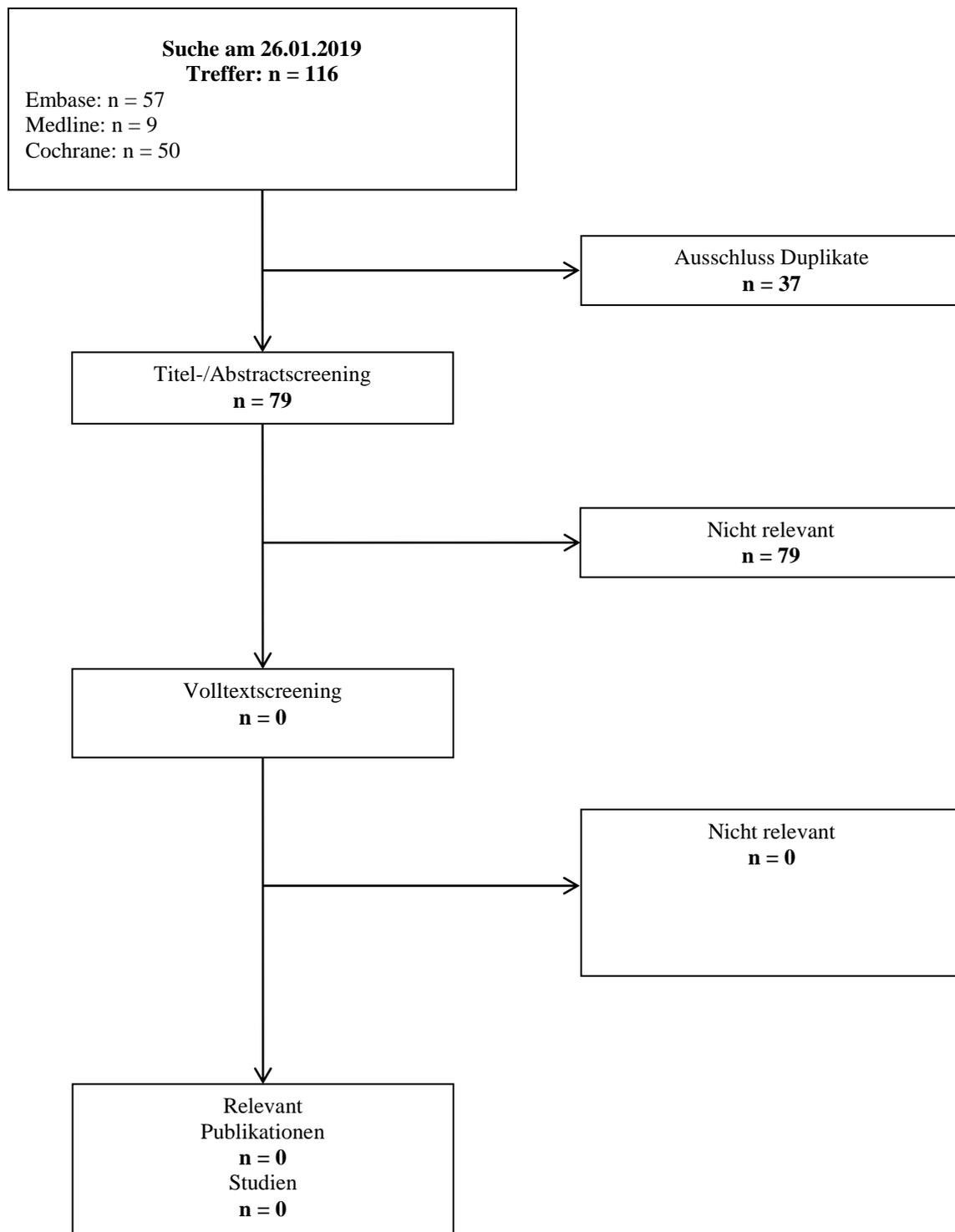


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: EMBASE: Excerpta Medical Database; MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

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 4-10) 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 4-12: 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) |
|---|---|--|---|---|
| Nicht zutreffend. | | | | |
| 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 4-12 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 Angaben in der Tabelle 4-12 haben den Stand vom 25. Januar 2019. In der Studienregistersuche konnten keine RCT identifiziert werden, die für die Bewertung von G/P in der Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren relevant sind.

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 4-13: 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]) | Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation (ja/nein [Zitat]) |
| ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools | | | | | | |
| Placebokontrolliert | | | | | | |
| Nicht zutreffend. | | | | | | |
| Aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n) | | | | | | |
| Nicht zutreffend. | | | | | | |
| Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie 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. | | | | | | |

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.

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

Tabelle 4-14: 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 |
|--|---|---|---|---|--|--|
| Nicht zutreffend. | | | | | | |
| Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | | | |

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | <Gruppe 1> | <Gruppe 2> | <i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i> |
|-------------------|------------|------------|---|
| Nicht zutreffend. | | | |

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie Gruppe | N | Alter (Jahre) | Geschlecht w/m (%) | <i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i> |
|-------------------|---|------------------|-----------------------|--|
| Nicht zutreffend. | | | | |

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.

Nicht zutreffend.

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 4-17: 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 | | | |
| Nicht zutreffend. | | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | <Mortalität> | <Gesundheits- bezogene Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|-------------------|--------------|--|------------|------------|------------|
| Nicht zutreffend. | | | | | |

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – 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.

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|--------|---------------------|
| | Nicht zutreffend. |

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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 |
|-------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Nicht zutreffend. | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben) |
|-------------------|--|
| Nicht zutreffend. | |

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

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

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | <Mortalität> | <Gesundheits- bezogene Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|------------------|--------------|--|------------|------------|------------|
| Nicht zutreffend | | | | | |

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 4-23: 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> |
|-------------------|--------|--------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Nicht zutreffend. | | | | | |

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

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

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

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-27: 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 | | |
| Nicht zutreffend. | | | | | | |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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 4-30: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein)^a | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend) | Studiendauer | Therapiearme |
|--|---|--------------------------|---|---|----------------------|
| M16-123 (DORA) | Ja | Ja | Laufend | Behandlung: 8 Wochen, 12 Wochen oder 16 Wochen Nachbeobachtung: 144 Wochen | G/P 300 mg/120 mg |
| Abkürzungen: G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir a: Der Status der Zulassungsstudien bezieht sich auf den europäischen Zulassungsprozess. | | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-30 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 4-30 zeigt den Stand vom 26. Januar 2019. Die Angabe in Tabelle 4-30 beinhaltet die Studie des pharmazeutischen Unternehmers mit dem zu bewertenden Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-30 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|--------------------|---|
| Nicht zutreffend. | |

4.3.2.3.1.2 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.

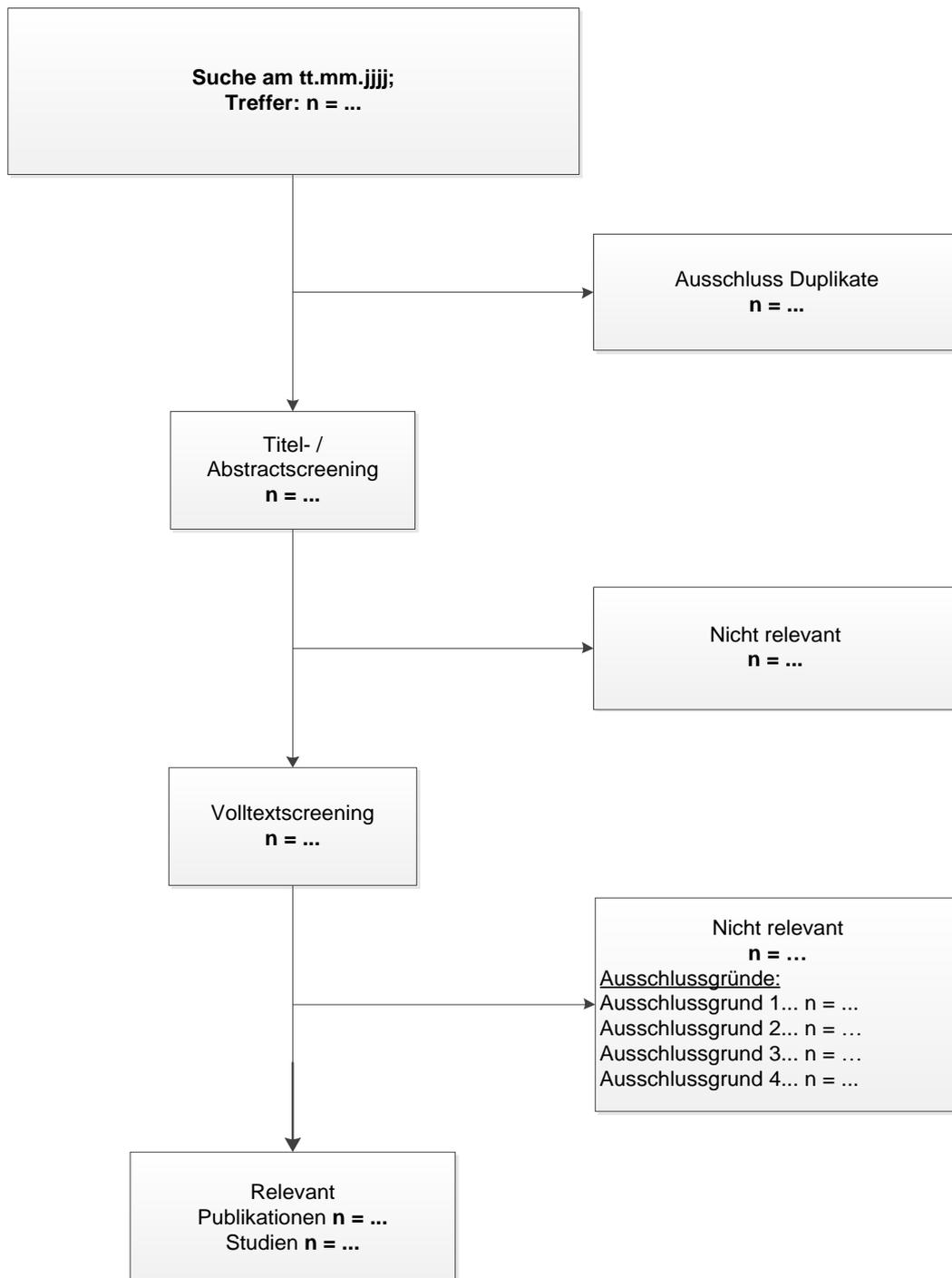


Abbildung 3: Beispiel-Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der systematischen bibliografischen Literaturrecherche vom 26. Januar 2019 nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel G/P wurden nach Ausschluss der Duplikate 456 Treffer identifiziert, die auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in

Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-9) überprüft wurden. Abbildung 4 zeigt das Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche.

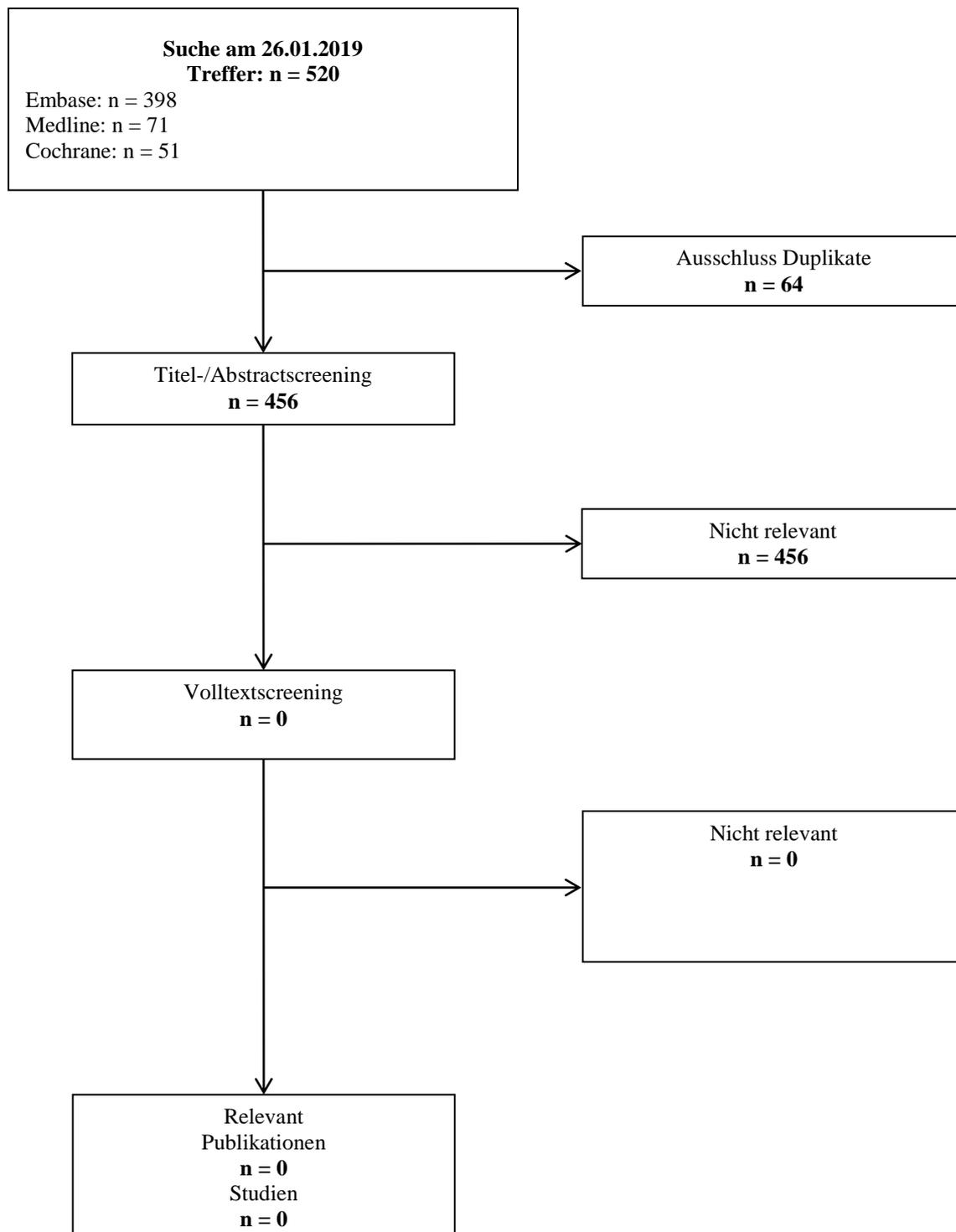


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: EMBASE: Excerpta Medical Database; MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

Zur Studie M16-123 (DORA) wurde ein Kongressabstract [61] identifiziert. Entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien [A7] ist dieser nicht relevant für die Nutzenbewertung.

Es wurde daher insgesamt keine Publikation identifiziert, die zur Bewertung von G/P in der Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren relevant ist.

4.3.2.3.1.3 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 4-10) 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 4-32: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien 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) |
|---|---|--|---|---|
| M16-123 (DORA) | ClinicalTrials.gov [62] EU-CTR [63] WHO-ICTRP [64] PharmNet.Bund [65] | Ja | Nein | Laufend |
| Abkürzungen: EU-CTR: European Union 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 4-32 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 Angaben in Tabelle 4-32 haben den Stand vom 25. Januar 2019.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen 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 4-33: Studienpool – Studien 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]) |
| M16-123 (DORA) | Ja | Ja | Nein | Ja [66] | Ja ClinicalTrials.gov [62] EU-CTR [63] WHO-ICTRP [64] PharmNet.Bund [65] | Nein |

Abkürzungen: EU-CTR: European Union 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.

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 4-34: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/ offen, parallel/cross- over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|--|---|--|--|---|--|---|
| M16-123 (DORA) Kohorte 1 | Einarmige, offene, multizentrische Phase-II/III-Studie | Jugendliche von 12 bis < 18 Jahre mit chronischer HCV- GT1-6-Infektion, therapienaiv oder vorbehandelt (mit IFN+RBV±SOF oder SOF+RBV), ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose | G/P 300 mg/120 mg QD für 8, 12 oder 16 Wochen (abhängig vom Land, von der Vorbehandlung, vom Zirrhosestatus und vom GT): n = 47 | Screening: 42 Tage Behandlung: 8, 12 oder 16 Wochen Follow-up: 144 Wochen | Belgien, Kanada, Deutschland, Japan, Puerto Rico, Russland, Spanien, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten 3/2017 – 5/2022 | Primärer Endpunkt: Fläche unter der Konzentrations-Zeit- Kurve (AUC) von G/P Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: SVR ₁₂ , UE, PedsQL |
| Abkürzungen: AUC: Area under the curve; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IFN: Interferon; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; QD: Einmal täglich (quaque die); RBV: Ribavirin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; SVR: Anhaltendes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis | | | | | | |

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | |
|--|---|
| M16-123 (DORA) Kohorte 1 | <u>Global (außer Japan):</u> HCV-GT1-6 therapienaiv ohne Zirrhose: 8 Wochen G/P 300 mg/120 mg QD HCV-GT1, 2, 4-6 vorbehandelt ohne Zirrhose: 8 Wochen G/P 300 mg/120 mg QD HCV-GT1-6 therapienaiv mit kompensierter Zirrhose: 12 Wochen G/P 300 mg/120 mg QD HCV-GT1, 2, 4-6 vorbehandelt mit kompensierter Zirrhose: 12 Wochen G/P 300 mg/120 mg QD HCV-GT3 vorbehandelt: 16 Wochen G/P 300 mg/120 mg QD <u>Japan:</u> HCV-GT1-2 therapienaiv oder IFN-vorbehandelt ohne Zirrhose: 8 Wochen G/P 300 mg/120 mg QD HCV-GT1-2 therapienaiv oder IFN-vorbehandelt mit kompensierter Zirrhose: 12 Wochen G/P 300 mg/120 mg QD HCV-GT3-6 therapienaiv oder IFN-vorbehandelt ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose: 12 Wochen G/P 300 mg/120 mg QD HCV-GT1-6 SOF-vorbehandelt: 12 Wochen G/P 300 mg/120 mg QD |
| Abkürzungen: G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IFN: Interferon; QD: Einmal täglich (quaque die); SOF: Sofosbuvir | |

Tabelle 4-36: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – Nicht-RCT, einarmige Studie G/P

| Studie | Geplante Nachbeobachtung |
|---|---|
| Endpunktkategorie | |
| Endpunkt | |
| M16 123 (DORA) | |
| Mortalität | |
| Gesamt mortalität | 144 Wochen nach Therapieende ^a |
| Morbidität | |
| SVR ₁₂ | 12 Wochen nach Therapieende |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | 12 Wochen nach Therapieende |
| Nebenwirkungen | |
| UE | 30 Tage nach Therapieende |
| SUE | 144 Wochen nach Therapieende |
| Abkürzungen: G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR: Anhaltendes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis. | |
| a: Todesfälle wurden im Rahmen von SUE erfasst. | |

Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Gruppe | GT1/4/5/6 N = 40 | GT2/3 N = 7 | Gesamt N = 47 |
|--|---------------------|-----------------|------------------|
| Geschlecht n (%) | | | |
| Weiblich | 22 (55,0) | 4 (57,1) | 26 (55,3) |
| Männlich | 18 (45,0) | 3 (42,9) | 21 (44,7) |
| Alter n (%) | | | |
| < 15 Jahre | 23 (57,5) | 3 (42,9) | 26 (55,3) |
| ≥ 15 Jahre | 17 (42,5) | 4 (57,1) | 21 (44,7) |
| Alter in Jahren | | | |
| MW (SD) | 14,23 (1,58) | 14,43 (1,13) | 14,26 (1,51) |
| Median | 14,00 | 15,00 | 14,00 |
| Min-Max | 12,00 – 17,00 | 13,00 – 16,00 | 12,00 – 17,00 |
| Größe z-Score^a n (%) | | | |
| < -1 | 8 (20,0) | 2 (28,6) | 10 (21,3) |
| -1 bis 1 | 24 (60,0) | 4 (57,1) | 28 (59,6) |
| > 1 | 8 (20,0) | 1 (14,3) | 9 (19,1) |
| Größe in cm | | | |
| MW (SD) | 161,99 (8,94) | 162,61 (8,56) | 162,08 (8,80) |
| Median | 163,00 | 160,10 | 163,00 |
| Min-Max | 138,60 – 181,20 | 152,00 – 176,80 | 138,60 – 181,20 |
| BMI z-Score^a n (%) | | | |
| < -1 | 3 (7,5) | 0 | 3 (6,4) |
| -1 bis 1 | 23 (57,5) | 4 (57,1) | 27 (57,4) |
| > 1 | 14 (35,0) | 3 (42,9) | 17 (36,2) |
| BMI in kg/m² | | | |
| MW (SD) | 22,60 (5,26) | 21,79 (2,65) | 22,48 (4,94) |
| Median | 21,41 | 22,28 | 21,65 |
| Min-Max | 16,29 – 42,24 | 18,49 – 25,98 | 16,29 – 42,24 |
| Ethnie n (%) | | | |
| Kaukasisch | 31 (77,5) | 4 (57,1) | 35 (74,5) |
| Schwarz | 3 (7,5) | 1 (14,3) | 4 (8,5) |
| Asiatisch | 4 (10,0) | 2 (28,6) | 6 (12,8) |
| Multiple | 2 (5,0) | 0 | 2 (4,3) |
| Geografische Region n (%) | | | |
| Europa | 18 (45,0) | 3 (42,9) | 21 (44,7) |
| Japan | 2 (5,0) | 2 (28,6) | 4 (8,5) |
| Nordamerika | 20 (50,0) | 2 (28,6) | 22 (46,8) |

| Gruppe | GT1/4/5/6 N = 40 | GT2/3 N = 7 | Gesamt N = 47 |
|---|---------------------|----------------|------------------|
| Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; GT: Genotyp; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SD: Standardabweichung; WHO: World Health Organization | | | |
| a: Der z-Score wird anhand der von der WHO publizierten Tabellen berechnet. Die z-Scores sind im Vergleich zu den Originalwerten für das Alter und das Geschlecht standardisiert und zudem auf den Wertebereich einer Standardnormalverteilung transformiert. Ein hoher bzw. niedriger z-Score impliziert eine hohe Abweichung zum Median bei Personen des gleichen Alters und Geschlechts. | | | |

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitscharakteristika)– weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Gruppe | GT1/4/5/6 N = 40 | GT2/3 N = 7 | Gesamt N = 47 |
|--|---------------------|----------------|------------------|
| HCV-Genotyp n (%) | | | |
| 1 | 37 (92,5) | 0 | 37 (78,7) |
| 2 | 0 | 3 (42,9) | 3 (6,4) |
| 3 | 0 | 4 (57,1) | 4 (8,5) |
| 4 | 3 (7,5) | 0 | 3 (6,4) |
| 5 | 0 | 0 | 0 |
| 6 | 0 | 0 | 0 |
| HCV-Subgenotyp n (%) | | | |
| 1a | 24 (60,0) | 0 | 24 (51,1) |
| 1b | 13 (32,5) | 0 | 13 (27,7) |
| Zirrhosestatus n (%) | | | |
| Zirrotisch | 0 | 0 | 0 |
| Nicht zirrotisch | 40 (100,0) | 7 (100,0) | 47 (100,0) |
| Fibrosestatus n (%) | | | |
| F0-F1 | 38 (95,0) | 7 (100,0) | 45 (95,7) |
| F2 | 1 (2,5) | 0 | 1 (2,1) |
| F3 | 1 (2,5) | 0 | 1 (2,1) |
| F4 | 0 | 0 | 0 |
| Vorbehandlung n (%) | | | |
| Therapienaiv | 32 (80,0) | 4 (57,1) | 36 (76,6) |
| Therapieerfahren | 8 (20,0) | 3 (42,9) | 11 (23,4) |
| Art der Vorbehandlung n (%) | | | |
| IFN-basiert | 8 (20,0) | 3 (42,9) | 11 (23,4) |
| SOF-basiert | 0 | 0 | 0 |
| Art des vorherigen Nichtansprechens n (%) | | | |
| Bei der Behandlung nicht angesprochen | 7 (17,5) | 3 (42,9) | 10 (21,3) |
| Nach der Behandlung Rückfall erlitten | 1 (2,5) | 0 | 1 (2,1) |

| Gruppe | GT1/4/5/6 N = 40 | GT2/3 N = 7 | Gesamt N = 47 |
|--|---------------------|-----------------|------------------|
| HCV-RNA-Level n (%) | | | |
| < 1.000.000 IU/mL | 17 (42,5) | 4 (57,1) | 21 (44,7) |
| ≥ 1.000.000 bis < 2.000.000 IU/mL | 3 (7,5) | 1 (14,3) | 4 (8,5) |
| ≥ 2.000.000 IU/mL | 20 (50,0) | 2 (28,6) | 22 (46,8) |
| HCV-RNA-Level in log₁₀ IU/mL | | | |
| MW (SD) | 6,15 (0,60) | 5,92 (0,63) | 6,11 (0,60) |
| Median | 6,29 | 5,81 | 6,20 |
| Min-Max | 4,63 – 7,18 | 5,15 – 6,70 | 4,63 – 7,18 |
| Thrombozytenzahl n (%) | | | |
| < 90*10 ⁹ /L | 0 | 0 | 0 |
| ≥ 90*10 ⁹ /L | 40 (100,0) | 7 (100,0) | 47 (100,0) |
| Thrombozytenzahl in x*10⁹/L | | | |
| MW (SD) | 267,68 (66,23) | 274,57 (39,87) | 268,70 (62,71) |
| Median | 257,00 | 253,00 | 256,00 |
| Min-Max | 159,00 – 464,00 | 223,00 – 327,00 | 159,00 – 464,00 |
| Albumin n (%) | | | |
| < 35 G/L | 0 | 0 | 0 |
| ≥ 35 G/L | 40 (100,0) | 7 (100,0) | 47 (100,0) |
| Albumin in G/L | | | |
| MW (SD) | 45,68 (3,21) | 46,57 (3,87) | 45,81 (3,29) |
| Median | 45,50 | 45,00 | 45,00 |
| Min-Max | 39,00 – 53,00 | 43,00 – 53,00 | 39,00 – 53,00 |
| eGFR in mL/min/1,73m² n (%) | | | |
| < 30 | 0 | 0 | 0 |
| ≥ 30 bis < 60 | 0 | 0 | 0 |
| ≥ 60 bis < 90 | 0 | 0 | 0 |
| ≥ 90 | 40 (100,0) | 7 (100,0) | 47 (100,0) |
| eGFR in mL/min/1,73m² | | | |
| MW (SD) | 154,18 (47,18) | 131,61 (17,11) | 150,82 (44,63) |
| Median | 140,25 | 129,30 | 137,10 |
| Min-Max | 96,90 – 299,30 | 113,10 – 154,60 | 96,90 – 299,30 |
| AST in U/L | | | |
| MW (SD) | 38,08 (33,83) | 29,00 (8,35) | 36,72 (31,47) |
| Median | 28,00 | 33,00 | 28,00 |
| Min-Max | 15,00 – 209,00 | 15,00 – 39,00 | 15,00 – 209,00 |

| Gruppe | GT1/4/5/6 N = 40 | GT2/3 N = 7 | Gesamt N = 47 |
|--|---------------------|----------------|------------------|
| ALT in U/L | | | |
| MW (SD) | 41,60 (37,51) | 30,29 (14,09) | 39,91 (35,15) |
| Median | 28,50 | 30,00 | 29,00 |
| Min-Max | 14,00 – 194,00 | 13,00 – 58,00 | 13,00 – 194,00 |
| Bilirubin total in µmol/L | | | |
| MW (SD) | 8,08 (3,53) | 9,56 (3,60) | 8,30 (3,54) |
| Median | 6,84 | 8,55 | 8,00 |
| Min-Max | 3,42 – 19,00 | 5,00 – 16,00 | 3,42 – 19,00 |
| Intravenöser Drogenkonsum n (%) | | | |
| Ja, innerhalb der letzten 12 Monate | 0 | 0 | 0 |
| Ja, vor über 12 Monate | 0 | 0 | 0 |
| nein | 40 (100,0) | 7 (100,0) | 47 (100,0) |
| Dauerhafte Substitutionsbehandlung n (%) | | | |
| ja | 0 | 0 | 0 |
| nein | 40 (100,0) | 7 (100,0) | 47 (100,0) |
| HCV-HIV-Koinfektion n (%) | | | |
| ja | 2 (5,0) | 0 | 2 (4,3) |
| nein | 38 (95,0) | 7 (100,0) | 45 (95,7) |
| Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IFN: Interferon; IU: Internationale Einheit; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; SOF: Sofosbuvir | | | |

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

Bei der Studie M16-123 (DORA) handelt es sich um eine einarmige, offene und multizentrische Studie mit pädiatrischen Patienten im Alter von 3 bis < 18 Jahren. Das Studiendesign wurde in Absprache mit den Zulassungsbehörden entwickelt. Entsprechend dem Vorgehen zur Generierung von Evidenz in pädiatrischen Populationen werden die im PIP [67] geforderten Maßnahmen in der Studie konform umgesetzt. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers zur Nutzenbewertung werden 47 Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren aus Kohorte 1 der Studie betrachtet. Hier konnten therapienaive sowie IFN- und SOF-vorbehandelte Jugendliche ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose eingeschlossen werden. Abhängig vom Land, von der Vorbehandlung, vom Genotyp und vom Zirrhosestatus wurden die Patienten über 8, 12 oder 16 Wochen mit G/P 300 mg/120 mg QD behandelt, alle Patienten werden 144 Wochen nachbeobachtet (Tabelle 4-36). Die Formulierung der Studienmedikation in Kohorte 1 entspricht der Formulierung für erwachsene Patienten. In den Kohorten 2 bis 4 werden Patienten von 3 bis < 12 Jahren mit einer pädiatrischen Formulierung von G/P untersucht. Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf Kohorte 1 der Studie.

Zu Beginn der Studie wurden 13 Patienten, von ursprünglich 12 geplanten Patienten, zusätzlich intensiven pharmakokinetischen Untersuchungen unterzogen, um die Pharmakokinetik von G/P bei Jugendlichen zu charakterisieren und damit die Dosiswahl für diese Patienten zu bestätigen.

Studienpopulation

In beiden Teilpopulationen der Patienten mit chronischer HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion bzw. HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion lag der Anteil der Patienten weiblichen Geschlechts zwischen 55,0 % und 57,1 %. Das mittlere Alter der Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion war mit 14,23 Jahren etwas niedriger als bei den Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion, die im Mittel 14,43 Jahre alt waren. Innerhalb der Kohorte 1 wiesen 55,3 % der Patienten ein Alter < 15 Jahre und dementsprechend 44,7 % der Patienten ein Alter \geq 15 Jahre auf. Mit 161,99 cm bei den Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion, bzw. 162,61 cm im Mittel bei den Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion waren die Patienten in beiden Teilpopulationen in etwa gleich groß. Auch der z-Score der Größe war dementsprechend in etwa vergleichbar über beide Teilpopulationen. So hatten 20,0 %, bzw. 28,6 % der Patienten einen z-Score < -1, 60,0 % bzw. 57,1 % einen z-Score von -1 bis 1 und 20,0 % bzw. 14,3 % der Patienten einen z-Score > 1. Der BMI lag innerhalb der Gesamtpopulation bei 22,48 kg/m² im Mittel und war über beide Teilpopulationen in etwa gleich. So hatte die Mehrheit der Patienten in beiden Teilpopulation einen BMI z-Score von -1 bis 1. Drei Patienten wogen weniger als 45 kg, es handelte sich bei allen drei Patienten um Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion. Eine Mehrheit von 74,5 % der Patienten in Kohorte 1

war weiß, dabei kamen 46,8 % der Patienten aus Nordamerika, 44,7 % der Patienten aus Europa und 8,5 % der Patienten aus Japan. Hierbei wurden alle japanischen Patienten gemäß der deutschen Fachinformation behandelt.

In Kohorte 1 waren 37 Patienten (78,7 %) mit HCV-Genotyp 1, 3 Patienten (6,4 %) mit HCV-Genotyp 2, 4 Patienten (8,5 %) mit HCV-Genotyp 3 und 3 Patienten mit HCV-Genotyp 4 eingeschlossen. Hierbei waren 24 Patienten (51,1 %) mit HCV-Subgenotyp 1a und 13 Patienten (27,7 %) mit HCV-Subgenotyp 1b eingeschlossen. Keiner der Patienten war zirrhotisch und lediglich jeweils ein Patient wies Fibrosestatus F2 bzw. F3 nach METAVIR auf, während die restlichen Patienten Fibrosestatus F0-F1 hatten.

Vorbehandelt waren 20,0 % der Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder -6-Infektion und 42,9 % der Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder -3-Infektion. Die Art der Vorbehandlung war hierbei bei allen Patienten IFN-basiert. Eine große Mehrheit der Patienten hatte auf ihre Vorbehandlung nicht angesprochen und lediglich ein Patient hatte nach der Behandlung einen Rückfall erlitten.

Das HCV-RNA-Level lag in Kohorte 1 bei 44,7 % der Patienten bei $< 1.000.000$ IU/mL, bei 8,5 % der Patienten bei $\geq 1.000.000$ bis $< 2.000.000$ IU/ml und bei 46,8 % der Patienten bei $\geq 2.000.000$ IU/mL. Keiner der Patienten wies eine Thrombozytenzahl $< 90 \cdot 10^9/L$ auf. Die mittlere Thrombozytenzahl lag hierbei bei den Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder -6-Infektion bei $267,68 \cdot 10^9/L$ und bei den Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder -3-Infektion bei $274,57 \cdot 10^9/L$. Der mittlere Albuminwert war über beide Teilpopulationen vergleichbar und lag über alle Patienten bei 45,81 G/L im Mittel. Die mittlere eGFR lag bei Patienten mit GT1-, 4-, 5- oder 6-Infektion bei $154,18 \text{ mL/min/1,73m}^2$ und bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion bei $131,61 \text{ mL/min/1,73m}^2$. Die AST lag in Kohorte 1 im Mittel bei 36,72 U/L und die ALT im Mittel bei 39,91 U/L. Bilirubin total lag bei 8,30 $\mu\text{mol/L}$ in Kohorte 1. Keiner der Patienten hatte Erfahrung mit intravenösem Drogenkonsum und ebenfalls keiner der Patienten erhielt eine dauerhafte Substitutionsbehandlung. Eine HCV-HIV-Koinfektion wiesen zwei der Patienten (4,3 %) in Kohorte 1 auf.

Da keine Patienten mit kompensierter Zirrhose in die Studie eingeschlossen wurden, entfällt die Darstellung des Child-Pugh-Scores zu Baseline.

Allgemeine Anmerkung zur Patientenpopulation

Fälle einer Reaktivierung des Hepatis-B-Virus (HBV), die gelegentlich tödlich verliefen, wurden während der IFN-freien HCV-Behandlung von Erwachsenen unabhängig von den eingesetzten DAA nach Marktzulassung berichtet. Diese Fälle waren selten und wurden von den regulatorischen Behörden untersucht [68]. 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 weder bei Erwachsenen noch bei Jugendlichen untersucht, da ein positives HBV-Screening (Hepatitis-B-Oberflächenantigen [hepatitis B surface antigen, 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 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.

Die Studie M16-123 (DORA) ist eine einarmige, offene Phase-II/III-Interventionsstudie. Gemäß Kapitel 2, § 11 Klassifizierung und Bewertung von Unterlagen der VerfO des G-BAs liegt für nicht vergleichende Studien die Evidenzstufe IV vor.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials ist vor allem für die Einschätzung von RCT von Bedeutung. Ergebnisse aus nicht randomisierten Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [10]. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird in den entsprechenden Abschnitten separat beschrieben. Daher wird in diesem Fall auf eine detaillierte Bewertung der einzelnen Aspekte des Verzerrungspotenzials auf Studienebene hier sowie in Anhang 4-F verzichtet.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 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 4-39: Operationalisierung von Mortalität – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|----------------|---|
| M16-123 (DORA) | Gesamtmortalität definiert als Anzahl/Anteil Todesfälle während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 144 Wochen 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.

Die Ergebnisse des Endpunkts Mortalität sind aufgrund des Studiendesigns der Studie M16-123 (DORA) (einarmig, nicht kontrolliert) als potenziell hoch verzerrt einzustufen. Die Mortalität kann zusätzlich durch den Gesundheitszustand des Patienten zu Therapiebeginn beeinflusst werden. Da der Endpunkt allerdings objektiv bestimmbar ist, sind die Ergebnisse der Studie aussagekräftig. In die Auswertung der Mortalität gehen alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

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 4-40: Ergebnisse für Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertendem Arzneimittel

| Endpunkt Studie | GT1/4/5/6 | | GT2/3 | | Gesamt | |
|--|-----------|-------|-------|-------|--------|-------|
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Mortalität | | | | | | |
| M16-123 (DORA) | 40 | 0 | 7 | 0 | 47 | 0 |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis | | | | | | |

Kein Patient verstarb während der Studie.

4.3.2.3.2 Anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR₁₂) – 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 4-41: Operationalisierung von anhaltendem virologischen Ansprechen (SVR₁₂) – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|--|--|
| M16-123 (DORA) | Anteil an Patienten, welche ein SVR ₁₂ erreicht haben (nicht quantifizierbare HCV-RNA von unter 15 IU/mL), gemessen 12 Wochen nach Behandlungsende. |
| Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; RNA: Ribonukleinsäure; SVR ₁₂ : Anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende | |

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.

SVR₁₂ wurde in der Studie M16-123 (DORA) definiert als das Absinken der HCV-RNA-Konzentration unter die Quantifizierbarkeits- bzw. Nachweisgrenze, welche bei 15 IU/mL

liegt. Relevanter Zeitpunkt ist 12 Wochen nach Behandlungsende. Die Messung der SVR₁₂ erfolgt nach standardisierten und anerkannten Kriterien. Die primäre Analyse wird auf Basis der ITT-Population (alle eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) durchgeführt.

Des Weiteren waren zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt SVR₁₂ geplant. Aufgrund einer SVR₁₂-Rate von 100 % werden die Sensitivitätsanalysen allerdings nicht dargestellt, da entsprechend zur primären Analyse jeweils eine SVR₁₂-Rate von 100 % vorliegt. Da von allen Patienten zur Nachbeobachtungswoche 12 Messungen zur SVR vorlagen, mussten keine fehlenden Werte imputiert werden.

Da es sich bei der Studie M16-123 (DORA) um eine nicht kontrollierte, einarmige Studie handelt, sind die Ergebnisse zwar generell als potenziell hoch verzerrt einzustufen, allerdings ist die SVR₁₂-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.

Tabelle 4-42: Ergebnisse zur SVR₁₂ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertendem Arzneimittel

| Endpunkt Studie | GT1/4/5/6 | | GT2/3 | | Gesamt | |
|--|-----------|------------|-------|-----------|--------|------------|
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| SVR₁₂ | | | | | | |
| M16-123 (DORA) | 40 | 40 (100,0) | 7 | 7 (100,0) | 47 | 47 (100,0) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SVR ₁₂ : Anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende | | | | | | |

Alle 47 Patienten (100 %) der Studie M16-123 (DORA) erreichten die SVR₁₂ (Tabelle 4-42).

4.3.2.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des PedsQL – 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 4-43: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des PedsQL – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|--|---|
| M16-123 (DORA) | <p>Der PedsQL ist ein PRO-Instrument zur Erfassung der Lebensqualität von gesunden Kindern und Jugendlichen und pädiatrischen Patienten mit akuten oder chronischen Erkrankungen. Er besteht aus vier multidimensionalen Skalen mit insgesamt 23 Fragen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Funktionsfähigkeit • Emotionale Funktionsfähigkeit • Soziale Funktionsfähigkeit • Schulische Funktionsfähigkeit <p>Es werden der Gesamtscore (alle 23 Fragen), zwei Summenskalen-Scores, darunter eine Summenskala der körperlichen Gesundheit (8 Fragen) und eine Summenskala der psychosozialen Gesundheit (15 Fragen) sowie die Ergebnisse der Einzelskalen (zur emotionalen, sozialen und schulischen Funktionsfähigkeit mit jeweils 5 Fragen) berichtet. Die Bewertung einzelner Fragen erfolgt auf einer Skala von 0 (nie ein Problem) bis 4 (fast immer ein Problem), welche dann durch lineare Transformation in eine Skala von 0-100 umgewandelt wird (0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25, 4 = 0), so dass ein höherer Score eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität darstellt. Falls mehr als 50 % der Fragen nicht beantwortet werden, wird der jeweilige Score nicht berechnet. Ansonsten wird der jeweilige Score über die Anzahl an beantworteten Fragen gemittelt.</p> <p>Der Fragebogen wurde zu Studienbeginn sowie zu Behandlungsende (zu Woche 8 bzw. Woche 12 oder Woche 16 je nach Behandlungsdauer) und 12 Wochen nach der Behandlung ausgefüllt. Der Fragebogen wurde stets vor jeglicher anderen Messung oder Untersuchung und von den Jugendlichen bzw. Eltern ausgefüllt.</p> <p>Die Darstellung erfolgt anhand der mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert im Gesamtscore sowie der beiden Summenskalen-Scores und der oben erwähnten multidimensionalen Skalen, getrennt nach Self-Reporter und Proxy-Reporter sowie einer Sensitivitätsanalyse bezüglich der Self-Reporter.</p> |
| <p>Abkürzungen: MID: Minimal important difference; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PRO: Patient-reported outcome</p> <p>Eine orientierende Literaturrecherche zur MID [69] hat keine Validierungsstudie zum PedsQL bei Jugendlichen mit chronischer Hepatitis C identifiziert. Aus diesem Grund werden keine Responder-Analysen zur Verbesserung bzw. Verschlechterung dargestellt.</p> | |

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.

Der PedsQL ist ein PRO-Instrument zur Erfassung der Lebensqualität von gesunden Kindern und Jugendlichen und pädiatrischen Patienten mit akuten oder chronischen Erkrankungen. Er besteht aus vier multidimensionalen Skalen (physikalische, emotionale, soziale und schulische Funktion) mit insgesamt 23 Fragen. Des Weiteren umfasst der Fragebogen drei zusammenfassende Skalen (Gesamtscore, Gesamtscore – körperliche Gesundheit, Gesamtscore – psychosoziale Gesundheit). Die Bewertung einzelner Fragen erfolgt auf einer Skala von 0 (nie ein Problem) bis 4 (fast immer ein Problem), welche dann durch lineare Transformation in eine Skala von 0-100 umgewandelt wird (0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25, 4 = 0), so dass ein

höherer Score eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität darstellt. Falls mehr als 50 % der Fragen nicht beantwortet werden, wird der jeweilige Score nicht berechnet. Ansonsten wird der jeweilige Score über die Anzahl an beantworteten Fragen gemittelt. Die Analyse wird auf Basis der ITT-Population ohne Ersetzung fehlender Daten durchgeführt.

Der PedsQL-Fragebogen umfasst zwei Formate, so dass er durch die Kinder oder Jugendlichen selbst oder durch ihre Eltern bzw. Erziehungsberechtigten (Proxy) beantwortet werden kann. Die in den beiden Formaten enthaltenen Fragen sind sinngemäß identisch und unterscheiden sich nur durch ihre Formulierung in der ersten oder in der dritten Person [11]. Die Ergebnisse werden hierbei getrennt nach Self-Reporter und Proxy-Reporter sowie zusammengefasst für beide Kategorien dargestellt. Dabei werden Veränderungen im Vergleich zu Baseline für Self-beziehungsweise Proxy-Reporter basierend auf den Self-beziehungsweise Proxy-Reportern zum Beobachtungszeitpunkt dargestellt, unabhängig davon, von wem der Fragebogen zu Baseline beantwortet wurde. Zudem wird eine Sensitivitätsanalyse dargestellt, bei der nur solche Patienten als Self-Reporter ausgewertet werden, die sowohl zu Baseline als auch zum Beobachtungszeitpunkt den Fragebogen selbst ausgefüllt haben.

Da es sich bei der Studie M16-123 (DORA) um eine einarmige, nicht kontrollierte Studie handelt, sind die Ergebnisse generell als hoch verzerrt einzustufen. Eine Beeinflussung der Ergebnisse der Summen- und Einzelskalen ist durch die Art der Erhebung (Selbst- vs. Proxy-Einschätzung) denkbar, aber wird als gering eingeschätzt.

Die Rücklaufquote des Fragebogens war in beiden Subpopulationen von Baseline bis zum Erreichen des Behandlungsendes und der Nachbeobachtungswoche 12 hoch und lag über 90 %, sodass die Daten vollumfänglich aussagekräftig sind.

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.

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Gesamtscore des PedsQL aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt Zeitpunkt | GT1/4/5/6 | | | | GT2/3 | | | | Gesamt | | | |
|---|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|-------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|------------------------|
| | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) |
| Overall | | | | | | | | | | | | |
| Baseline | 39 | - | 81,91 | - | 7 | - | 82,92 | - | 46 | - | 82,07 | - |
| Veränderung bis EOT | 37 | 81,93 | 83,80 | 1,87 (8,046) | 7 | 82,92 | 87,42 | 4,50 (5,868) | 44 | 82,09 | 84,38 | 2,29 (7,743) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungs- woche 12 | 37 | 81,90 | 81,58 | -0,32 (8,922) | 7 | 82,92 | 83,70 | 0,78 (7,364) | 44 | 82,07 | 81,92 | -0,15 (8,625) |
| Self-Reporter^b | | | | | | | | | | | | |
| Baseline | 14 | - | 83,39 | - | 0 | - | - | - | 14 | - | 83,39 | - |
| Veränderung bis EOT | 12 | 79,89 | 82,70 | 2,81 (6,261) | 0 | - | - | - | 12 | 79,89 | 82,70 | 2,81 (6,261) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungs- woche 12 | 8 | 81,39 | 81,66 | 0,27 (10,518) | 0 | - | - | - | 8 | 81,39 | 81,66 | 0,27 (10,518) |
| Proxy-Reporter^c | | | | | | | | | | | | |
| Baseline | 25 | - | 81,09 | - | 7 | - | 82,92 | - | 32 | - | 81,49 | - |
| Veränderung bis EOT | 25 | 82,91 | 84,33 | 1,42 (8,859) | 7 | 82,92 | 87,42 | 4,50 (5,868) | 32 | 82,91 | 85,01 | 2,09 (8,313) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungs- woche 12 | 29 | 82,05 | 81,56 | -0,49 (8,635) | 7 | 82,92 | 83,70 | 0,78 (7,364) | 36 | 82,22 | 81,97 | -0,24 (8,319) |
| Self-Reporter (Sensitivitätsanalyse)^d | | | | | | | | | | | | |
| Baseline | 14 | - | 83,39 | - | 0 | - | - | - | 14 | - | 83,39 | - |

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

| Endpunkt Zeitpunkt | GT1/4/5/6 | | | | GT2/3 | | | | Gesamt | | | |
|--|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|-------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|------------------------|
| | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) |
| Veränderung bis EOT | 10 | 82,39 | 85,54 | 3,15 (6,368) | 0 | - | - | - | 10 | 82,39 | 85,54 | 3,15 (6,368) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungs- woche 12 | 7 | 81,83 | 85,25 | 3,42 (6,066) | 0 | - | - | - | 7 | 81,83 | 85,25 | 3,42 (6,066) |

Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung

a: In dieser Spalte werden die Baseline Daten für die Patienten ausgewiesen, die über Daten zum jeweiligen Nachverfolungszeitpunkt verfügten. Die Berechnung erfolgte unabhängig davon, ob die Beantwortung des Fragebogens durch den Patienten selbst oder durch einen Vertreter erfolgte.

b: Es wurden alle Self-Reporter zu EOT bzw. Nachbehandlungswoche 12 berücksichtigt, unabhängig davon, ob diese den Fragebogen zu Baseline selbst oder durch einen Vertreter beantwortet haben.

c: Es wurden alle Proxy-Reporter zu EOT bzw. Nachbehandlungswoche 12 berücksichtigt, unabhängig davon, ob diese den Fragebogen zu Baseline selbst oder durch einen Vertreter beantwortet haben.

d: Nur die Patienten wurden berücksichtigt, die sowohl zum Nachverfolungszeitpunkt als auch zu Baseline den Fragebogen selbst beantwortet haben.

In der Gesamtpopulation stieg der PedsQL-Gesamtscore um 2,29 Punkte im Mittel bis zum Behandlungsende an. Bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion stieg der Gesamtscore um 1,87 Punkte im Mittel an, bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion betrug der Anstieg 4,50 Punkte im Mittel (Tabelle 4-44). Bis Nachbeobachtungswoche 12 sank der Gesamtscore in der Gesamtpopulation um 0,15 Punkte im Mittel im Vergleich zu Baseline. Bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion lag die Veränderung bei -0,32 Punkten, bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion bei 0,78 Punkten.

Bei den Self-Reportern lag die mittlere Veränderung bis Behandlungsende bei 2,81 Punkten und die Veränderung bis zu Nachbeobachtungswoche 12 bei 0,27 Punkten. Dabei gab es keinen Self-Reporter mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion.

Die mittlere Veränderung bis Behandlungsende lag bei den Proxy-Reportern für den PedsQL-Gesamtscore bei 2,09 Punkten. Bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion lag die Veränderung bei 1,42 Punkten im Mittel, bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion bei 4,50 Punkten im Mittel.

Bis Nachbeobachtungswoche 12 sank der Gesamtscore bei den Proxy-Reportern um 0,24 Punkte im Mittel im Vergleich zu Baseline. Bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion lag die Veränderung bei -0,49 Punkten, bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion bei 0,78 Punkten.

Bei den Self-Reportern, die sowohl zu Baseline als auch zum Beobachtungszeitpunkt den PedsQL-Fragebogen selbst ausgefüllt haben, lag die mittlere Veränderung bis Behandlungsende bei 3,15 Punkten. Die Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 lag bei 3,42 Punkten im Mittel. Dabei gab es keinen Self-Reporter mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion.

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

Tabelle 4-45: Ergebnisse für körperliche Gesundheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt Zeitpunkt | GT1/4/5/6 | | | | GT2/3 | | | | Gesamt | | | |
|---|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|-------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|------------------------|
| | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) |
| Overall | | | | | | | | | | | | |
| Baseline | 39 | - | 86,54 | - | 7 | - | 85,27 | - | 46 | - | 86,35 | - |
| Veränderung bis EOT | 37 | 86,32 | 87,42 | 1,10 (9,206) | 7 | 85,27 | 91,96 | 6,70 (7,953) | 44 | 86,15 | 88,14 | 1,99 (9,169) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungs- woche 12 | 37 | 86,40 | 85,30 | -1,10 (9,352) | 7 | 85,27 | 86,61 | 1,34 (9,859) | 44 | 86,22 | 85,51 | -0,71 (9,360) |
| Self-Reporter^b | | | | | | | | | | | | |
| Baseline | 14 | - | 88,39 | - | 0 | - | - | - | 14 | - | 88,39 | - |
| Veränderung bis EOT | 12 | 86,20 | 88,28 | 2,08 (6,155) | 0 | - | - | - | 12 | 86,20 | 88,28 | 2,08 (6,155) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungs- woche 12 | 8 | 85,94 | 88,28 | 2,34 (9,263) | 0 | - | - | - | 8 | 85,94 | 88,28 | 2,34 (9,263) |
| Proxy-Reporter^c | | | | | | | | | | | | |
| Baseline | 25 | - | 85,50 | - | 7 | - | 85,27 | - | 32 | - | 85,45 | - |
| Veränderung bis EOT | 25 | 86,38 | 87,00 | 0,63 (10,443) | 7 | 85,27 | 91,96 | 6,70 (7,953) | 32 | 86,13 | 88,09 | 1,95 (10,157) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungs- woche 12 | 29 | 86,53 | 84,48 | -2,05 (9,311) | 7 | 85,27 | 86,61 | 1,34 (9,859) | 36 | 86,28 | 84,90 | -1,39 (9,373) |
| Self-Reporter (Sensitivitätsanalyse)^d | | | | | | | | | | | | |
| Baseline | 14 | - | 88,39 | - | 0 | - | - | - | 14 | - | 88,39 | - |

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

| Endpunkt Zeitpunkt | GT1/4/5/6 | | | | GT2/3 | | | | Gesamt | | | |
|--|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|-------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|------------------------|
| | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) |
| Veränderung bis EOT | 10 | 86,56 | 89,38 | 2,81 (5,403) | 0 | - | - | - | 10 | 86,56 | 89,38 | 2,81 (5,403) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungs- woche 12 | 7 | 85,71 | 90,63 | 4,91 (6,213) | 0 | - | - | - | 7 | 85,71 | 90,63 | 4,91 (6,213) |

Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung

a: In dieser Spalte werden die Baseline Daten für die Patienten ausgewiesen, die über Daten zum jeweiligen Nachverfolgszeitpunkt verfügten. Die Berechnung erfolgte unabhängig davon, ob die Beantwortung des Fragebogens durch den Patienten selbst oder durch einen Vertreter erfolgte.

b: Es wurden alle Self-Reporter zu EOT bzw. Nachbehandlungswoche 12 berücksichtigt, unabhängig davon, ob diese den Fragebogen zu Baseline selbst oder durch einen Vertreter beantwortet haben.

c: Es wurden alle Proxy-Reporter zu EOT bzw. Nachbehandlungswoche 12 berücksichtigt, unabhängig davon, ob diese den Fragebogen zu Baseline selbst oder durch einen Vertreter beantwortet haben.

d: Nur die Patienten wurden berücksichtigt, die sowohl zum Nachverfolgszeitpunkt als auch zu Baseline den Fragebogen selbst beantwortet haben.

In der Gesamtpopulation stieg die Summenskala für die körperliche Gesundheit im Mittel um 1,99 Punkte bis zum Behandlungsende an. Bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion zeigte sich ein mittlerer Anstieg um 1,10 Punkte, bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion betrug der mittlere Anstieg 6,70 Punkte (Tabelle 4-45). Bis Nachbeobachtungswoche 12 sank die Summenskala für die körperliche Gesundheit in der Gesamtpopulation um 0,71 Punkte im Mittel im Vergleich zu Baseline. Bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion lag die Veränderung bei -1,10 Punkten, bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion bei 1,34 Punkten.

Bei den Self-Reportern lag die mittlere Veränderung bis Behandlungsende bei 2,08 Punkten und die Veränderung bis zu Nachbeobachtungswoche 12 bei 2,34 Punkten. Dabei gab es keinen Self-Reporter mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion.

Die mittlere Veränderung bis Behandlungsende lag bei den Proxy-Reportern für die Summenskala der körperlichen Gesundheit bei 1,95 Punkten. Bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion lag die Veränderung bei 0,63 Punkten im Mittel, bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion bei 6,70 Punkten im Mittel. Bis Nachbeobachtungswoche 12 sank der mittlere Wert der Summenskala bei den Proxy-Reportern um 1,39 Punkte im Vergleich zu Baseline. Bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion lag die Veränderung bei -2,05 Punkten, bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion bei 1,34 Punkten.

Bei den Self-Reportern, die sowohl zu Baseline als auch zum Beobachtungszeitpunkt den PedsQL-Fragebogen selbst ausgefüllt haben, lag die mittlere Veränderung bis Behandlungsende bei 2,81 Punkten. Die Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 lag bei 4,91 Punkten im Mittel. Dabei gab es keinen Self-Reporter mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion.

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse für psychosoziale Gesundheit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt Zeitpunkt | GT1/4/5/6 | | | | GT2/3 | | | | Gesamt | | | |
|---|-----------|-----------------|------------|------------------------|-------|-----------------|------------|------------------------|--------|-----------------|------------|------------------------|
| | N | Baseline MWa | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MWa | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MWa | Wert MW | Veränderung MW (SD) |
| Overall | | | | | | | | | | | | |
| Baseline | 39 | - | 79,44 | - | 7 | - | 81,67 | - | 46 | - | 79,78 | - |
| Veränderung bis EOT | 37 | 79,59 | 81,87 | 2,27 (9,787) | 7 | 81,67 | 85,00 | 3,33 (5,853) | 44 | 79,92 | 82,37 | 2,44 (9,226) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungs- woche 12 | 37 | 79,50 | 79,59 | 0,09 (11,620) | 7 | 81,67 | 82,14 | 0,48 (7,620) | 44 | 79,85 | 80,00 | 0,15 (11,008) |
| Self-Reporter^b | | | | | | | | | | | | |
| Baseline | 14 | - | 80,71 | - | 0 | - | - | - | 14 | - | 80,71 | - |
| Veränderung bis EOT | 12 | 76,53 | 79,72 | 3,19 (9,782) | 0 | - | - | - | 12 | 76,53 | 79,72 | 3,19 (9,782) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungs- woche 12 | 8 | 78,96 | 78,13 | -0,83 (13,393) | 0 | - | - | - | 8 | 78,96 | 78,13 | -0,83 (13,393) |
| Proxy-Reporter^c | | | | | | | | | | | | |
| Baseline | 25 | - | 78,73 | - | 7 | - | 81,67 | - | 32 | - | 79,38 | - |
| Veränderung bis EOT | 25 | 81,07 | 82,90 | 1,83 (9,959) | 7 | 81,67 | 85,00 | 3,33 (5,853) | 32 | 81,20 | 83,36 | 2,16 (9,155) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungs- woche 12 | 29 | 79,66 | 80,00 | 0,34 (11,334) | 7 | 81,67 | 82,14 | 0,48 (7,620) | 36 | 80,05 | 80,42 | 0,37 (10,617) |
| Self-Reporter (Sensitivitätsanalyse)^d | | | | | | | | | | | | |
| Baseline | 14 | - | 80,71 | - | 0 | - | - | - | 14 | - | 80,71 | - |

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

| Endpunkt Zeitpunkt | GT1/4/5/6 | | | | GT2/3 | | | | Gesamt | | | |
|--|-----------|-----------------|------------|------------------------|-------|-----------------|------------|------------------------|--------|-----------------|------------|------------------------|
| | N | Baseline MWa | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MWa | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MWa | Wert MW | Veränderung MW (SD) |
| Veränderung bis EOT | 10 | 80,17 | 83,50 | 3,33 (10,628) | 0 | - | - | - | 10 | 80,17 | 83,50 | 3,33 (10,628) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungs- woche 12 | 7 | 79,76 | 82,38 | 2,62 (9,900) | 0 | - | - | - | 7 | 79,76 | 82,38 | 2,62 (9,900) |

Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung

a: In dieser Spalte werden die Baseline Daten für die Patienten ausgewiesen, die über Daten zum jeweiligen Nachverfolgszeitpunkt verfügten. Die Berechnung erfolgte unabhängig davon, ob die Beantwortung des Fragebogens durch den Patienten selbst oder durch einen Vertreter erfolgte.

b: Es wurden alle Self-Reporter zu EOT bzw. Nachbehandlungswoche 12 berücksichtigt, unabhängig davon, ob diese den Fragebogen zu Baseline selbst oder durch einen Vertreter beantwortet haben.

c: Es wurden alle Proxy-Reporter zu EOT bzw. Nachbehandlungswoche 12 berücksichtigt, unabhängig davon, ob diese den Fragebogen zu Baseline selbst oder durch einen Vertreter beantwortet haben.

d: Nur die Patienten wurden berücksichtigt, die sowohl zum Nachverfolgszeitpunkt als auch zu Baseline den Fragebogen selbst beantwortet haben.

In der Gesamtpopulation stieg die Summenskala für die psychosoziale Gesundheit um 2,44 Punkte im Mittel bis zum Behandlungsende an. Bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion stieg die Summenskala um 2,27 Punkte im Mittel an, bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion betrug der Anstieg 3,33 Punkte im Mittel (Tabelle 4-46). Bis Nachbeobachtungswoche 12 stieg die Summenskala für die psychosoziale Gesundheit in der Gesamtpopulation um 0,15 Punkte im Mittel im Vergleich zu Baseline an. Bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion lag die Veränderung bei 0,09 Punkten, bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion bei 0,48 Punkten.

Bei den Self-Reportern lag die mittlere Veränderung bis Behandlungsende bei 3,19 Punkten und die Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 bei -0,83 Punkten. Dabei gab es keinen Self-Reporter mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion.

Die mittlere Veränderung bis Behandlungsende lag bei den Proxy-Reportern für die Summenskala der psychosozialen Gesundheit bei 2,16 Punkten. Bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion lag die Veränderung bei 1,83 Punkten im Mittel, bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion bei 3,33 Punkten im Mittel. Bis Nachbeobachtungswoche 12 stieg die Summenskala bei den Proxy-Reportern um 0,37 Punkte im Mittel im Vergleich zu Baseline an. Bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion lag die Veränderung bei 0,34 Punkten, bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion bei 0,48 Punkten.

Bei den Self-Reportern, die sowohl zu Baseline als auch zum Beobachtungszeitpunkt den PedsQL-Fragebogen selbst ausgefüllt haben, lag die mittlere Veränderung bis Behandlungsende bei 3,33 Punkten. Die Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 lag bei 2,62 Punkten im Mittel. Dabei gab es keinen Self-Reporter mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für emotionale Funktionsfähigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt Zeitpunkt | GT1/4/5/6 | | | | GT2/3 | | | | Gesamt | | | |
|---|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|-------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|------------------------|
| | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) |
| Overall | | | | | | | | | | | | |
| Baseline | 39 | - | 80,13 | - | 7 | - | 81,43 | - | 46 | - | 80,33 | - |
| Veränderung bis EOT | 37 | 80,41 | 81,05 | 0,64 (12,443) | 7 | 81,43 | 91,43 | 10,00 (14,142) | 44 | 80,57 | 82,70 | 2,13 (13,020) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungs- woche 12 | 37 | 80,14 | 79,59 | -0,54 (14,423) | 7 | 81,43 | 81,43 | 0,00 (13,844) | 44 | 80,34 | 79,89 | -0,45 (14,176) |
| Self-Reporter^b | | | | | | | | | | | | |
| Baseline | 14 | - | 82,14 | - | 0 | - | - | - | 14 | - | 82,14 | - |
| Veränderung bis EOT | 12 | 79,58 | 81,25 | 1,67 (13,371) | 0 | - | - | - | 12 | 79,58 | 81,25 | 1,67 (13,371) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungs- woche 12 | 8 | 80,63 | 80,63 | 0,00 (14,392) | 0 | - | - | - | 8 | 80,63 | 80,63 | 0,00 (14,392) |
| Proxy-Reporter^c | | | | | | | | | | | | |
| Baseline | 25 | - | 79,00 | - | 7 | - | 81,43 | - | 32 | - | 79,53 | - |
| Veränderung bis EOT | 25 | 80,80 | 80,95 | 0,15 (12,228) | 7 | 81,43 | 91,43 | 10,00 (14,142) | 32 | 80,94 | 83,24 | 2,30 (13,099) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungs- woche 12 | 29 | 80,00 | 79,31 | -0,69 (14,683) | 7 | 81,43 | 81,43 | 0,00 (13,844) | 36 | 80,28 | 79,72 | -0,56 (14,332) |
| Self-Reporter (Sensitivitätsanalyse)^d | | | | | | | | | | | | |
| Baseline | 14 | - | 82,14 | - | 0 | - | - | - | 14 | - | 82,14 | - |

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

| Endpunkt Zeitpunkt | GT1/4/5/6 | | | | GT2/3 | | | | Gesamt | | | |
|--|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|-------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|------------------------|
| | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) |
| Veränderung bis EOT | 10 | 82,50 | 84,00 | 1,50 (14,347) | 0 | - | - | - | 10 | 82,50 | 84,00 | 1,50 (14,347) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungs- woche 12 | 7 | 83,57 | 84,29 | 0,71 (15,392) | 0 | - | - | - | 7 | 83,57 | 84,29 | 0,71 (15,392) |

Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung

a: In dieser Spalte werden die Baseline Daten für die Patienten ausgewiesen, die über Daten zum jeweiligen Nachverfolungszeitpunkt verfügten. Die Berechnung erfolgte unabhängig davon, ob die Beantwortung des Fragebogens durch den Patienten selbst oder durch einen Vertreter erfolgte.

b: Es wurden alle Self-Reporter zu EOT bzw. Nachbehandlungswoche 12 berücksichtigt, unabhängig davon, ob diese den Fragebogen zu Baseline selbst oder durch einen Vertreter beantwortet haben.

c: Es wurden alle Proxy-Reporter zu EOT bzw. Nachbehandlungswoche 12 berücksichtigt, unabhängig davon, ob diese den Fragebogen zu Baseline selbst oder durch einen Vertreter beantwortet haben.

d: Nur die Patienten wurden berücksichtigt, die sowohl zum Nachverfolungszeitpunkt als auch zu Baseline den Fragebogen selbst beantwortet haben.

In der Gesamtpopulation stieg die Einzelskala für die emotionale Funktionsfähigkeit um 2,13 Punkte im Mittel bis zum Behandlungsende an. Bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion stieg die Skala um 0,64 Punkte im Mittel an, bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion betrug der Anstieg 10,00 Punkte im Mittel (Tabelle 4-47). Bis Nachbeobachtungswoche 12 sank die Einzelskala für die emotionale Funktionsfähigkeit in der Gesamtpopulation um 0,45 Punkte im Mittel im Vergleich zu Baseline. Bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion lag die Veränderung bei -0,54 Punkten, bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion ergab sich keine Veränderung.

Bei den Self-Reportern lag die mittlere Veränderung bis Behandlungsende bei 1,67 Punkten, es gab keine Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12. Dabei gab es keinen Self-Reporter mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion.

Die mittlere Veränderung bis Behandlungsende lag bei den Proxy-Reportern für die Einzelskala der emotionalen Funktionsfähigkeit bei 2,30 Punkten. Bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion lag die Veränderung bei 0,15 Punkten im Mittel, bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion bei 10,00 Punkte im Mittel. Bis Nachbeobachtungswoche 12 sank der mittlere Wert der Einzelskala bei den Proxy-Reportern um 0,56 Punkte im Vergleich zu Baseline. Bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion lag die Veränderung bei -0,69 Punkten, bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion ergab sich keine Veränderung.

Bei den Self-Reportern, die sowohl zu Baseline als auch zum Beobachtungszeitpunkt den PedsQL-Fragebogen selbst ausgefüllt haben, lag die mittlere Veränderung bis Behandlungsende bei 1,50 Punkten. Die Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 lag bei 0,71 Punkten im Mittel. Dabei gab es keinen Self-Reporter mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für soziale Funktionsfähigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt Zeitpunkt | GT1/4/5/6 | | | | GT2/3 | | | | Gesamt | | | |
|---|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|-------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|------------------------|
| | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) |
| Overall | | | | | | | | | | | | |
| Baseline | 39 | - | 89,23 | - | 7 | - | 92,86 | - | 46 | - | 89,78 | - |
| Veränderung bis EOT | 37 | 89,19 | 90,00 | 0,81 (11,457) | 7 | 92,86 | 97,86 | 5,00 (7,638) | 44 | 89,77 | 91,25 | 1,48 (10,975) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungs- woche 12 | 37 | 89,19 | 87,57 | -1,62 (15,593) | 7 | 92,86 | 95,00 | 2,14 (9,063) | 44 | 89,77 | 88,75 | -1,02 (14,729) |
| Self-Reporter^b | | | | | | | | | | | | |
| Baseline | 14 | - | 91,43 | - | 0 | - | - | - | 14 | - | 91,43 | - |
| Veränderung bis EOT | 12 | 85,83 | 85,42 | -0,42 (10,757) | 0 | - | - | - | 12 | 85,83 | 85,42 | -0,42 (10,757) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungs- woche 12 | 8 | 87,50 | 84,38 | -3,13 (15,338) | 0 | - | - | - | 8 | 87,50 | 84,38 | -3,13 (15,338) |
| Proxy-Reporter^c | | | | | | | | | | | | |
| Baseline | 25 | - | 88,00 | - | 7 | - | 92,86 | - | 32 | - | 89,06 | - |
| Veränderung bis EOT | 25 | 90,80 | 92,20 | 1,40 (11,948) | 7 | 92,86 | 97,86 | 5,00 (7,638) | 32 | 91,25 | 93,44 | 2,19 (11,140) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungs- woche 12 | 29 | 89,66 | 88,45 | -1,21 (15,905) | 7 | 92,86 | 95,00 | 2,14 (9,063) | 36 | 90,28 | 89,72 | -0,56 (14,773) |
| Self-Reporter (Sensitivitätsanalyse)^d | | | | | | | | | | | | |
| Baseline | 14 | - | 91,43 | - | 0 | - | - | - | 14 | - | 91,43 | - |

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

| Endpunkt Zeitpunkt | GT1/4/5/6 | | | | GT2/3 | | | | Gesamt | | | |
|--|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|-------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|------------------------|
| | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) |
| Veränderung bis EOT | 10 | 91,50 | 90,00 | -1,50 (11,316) | 0 | - | - | - | 10 | 91,50 | 90,00 | -1,50 (11,316) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungs- woche 12 | 7 | 88,57 | 87,86 | -0,71 (14,840) | 0 | - | - | - | 7 | 88,57 | 87,86 | -0,71 (14,840) |

Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung

a: In dieser Spalte werden die Baseline Daten für die Patienten ausgewiesen, die über Daten zum jeweiligen Nachverfolgszeitpunkt verfügten. Die Berechnung erfolgte unabhängig davon, ob die Beantwortung des Fragebogens durch den Patienten selbst oder durch einen Vertreter erfolgte.

b: Es wurden alle Self-Reporter zu EOT bzw. Nachbehandlungswoche 12 berücksichtigt, unabhängig davon, ob diese den Fragebogen zu Baseline selbst oder durch einen Vertreter beantwortet haben.

c: Es wurden alle Proxy-Reporter zu EOT bzw. Nachbehandlungswoche 12 berücksichtigt, unabhängig davon, ob diese den Fragebogen zu Baseline selbst oder durch einen Vertreter beantwortet haben.

d: Nur die Patienten wurden berücksichtigt, die sowohl zum Nachverfolgszeitpunkt als auch zu Baseline den Fragebogen selbst beantwortet haben.

In der Gesamtpopulation stieg die Einzelskala für die soziale Funktionsfähigkeit um 1,48 Punkte im Mittel bis zum Behandlungsende an. Bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion stieg die Skala um 0,81 Punkte im Mittel an, bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion betrug der Anstieg 5,00 Punkte im Mittel (Tabelle 4-48). Bis Nachbeobachtungswoche 12 sank die Einzelskala für die soziale Funktionsfähigkeit in der Gesamtpopulation um 1,02 Punkte im Mittel im Vergleich zu Baseline. Bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion lag die Veränderung bei -1,62 Punkten, bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion bei 2,14 Punkten.

Bei den Self-Reportern lag die mittlere Veränderung bis Behandlungsende bei -0,42 Punkten und die Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 bei -3,13 Punkten. Dabei gab es keinen Self-Reporter mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion.

Die mittlere Veränderung bis Behandlungsende lag bei den Proxy-Reportern für die Einzelskala der sozialen Funktionsfähigkeit bei 2,19 Punkten. Bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion lag die Veränderung bei 1,40 Punkten im Mittel, bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion bei 5,00 Punkten im Mittel. Bis Nachbeobachtungswoche 12 sank der mittlere Wert der Einzelskala bei den Proxy-Reportern um 0,56 Punkte im Vergleich zu Baseline. Bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion lag die Veränderung bei -1,21 Punkten, bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion bei 2,14 Punkten.

Bei den Self-Reportern, die sowohl zu Baseline als auch zum Beobachtungszeitpunkt den PedsQL-Fragebogen selbst ausgefüllt haben, lag die mittlere Veränderung bis Behandlungsende bei -1,50 Punkten. Die Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 lag bei -0,71 Punkten im Mittel. Dabei gab es keinen Self-Reporter mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion.

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

Tabelle 4-49: Ergebnisse für schulische Funktionsfähigkeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt Zeitpunkt | GT1/4/5/6 | | | | GT2/3 | | | | Gesamt | | | |
|---|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|-------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|------------------------|
| | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) |
| Schulische Funktionsfähigkeit | | | | | | | | | | | | |
| Overall | | | | | | | | | | | | |
| Baseline | 39 | - | 68,97 | - | 7 | - | 70,71 | - | 46 | - | 69,24 | - |
| Veränderung bis EOT | 37 | 69,19 | 74,46 | 5,27 (14,622) | 7 | 70,71 | 65,71 | -5,00 (16,330) | 44 | 69,43 | 73,07 | 3,64 (15,187) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungs- woche 12 | 37 | 69,19 | 71,62 | 2,43 (14,607) | 7 | 70,71 | 70,00 | -0,71 (9,322) | 44 | 69,43 | 71,36 | 1,93 (13,860) |
| Self-Reporter^b | | | | | | | | | | | | |
| Baseline | 14 | - | 68,57 | - | 0 | - | - | - | 14 | - | 68,57 | - |
| Veränderung bis EOT | 12 | 64,17 | 72,50 | 8,33 (13,872) | 0 | - | - | - | 12 | 64,17 | 72,50 | 8,33 (13,872) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungs- woche 12 | 8 | 68,75 | 69,38 | 0,63 (22,903) | 0 | - | - | - | 8 | 68,75 | 69,38 | 0,63 (22,903) |
| Proxy-Reporter^c | | | | | | | | | | | | |
| Baseline | 25 | - | 69,20 | - | 7 | - | 70,71 | - | 32 | - | 69,53 | - |
| Veränderung bis EOT | 25 | 71,60 | 75,40 | 3,80 (15,019) | 7 | 70,71 | 65,71 | -5,00 (16,330) | 32 | 71,41 | 73,28 | 1,88 (15,489) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungs- woche 12 | 29 | 69,31 | 72,24 | 2,93 (11,916) | 7 | 70,71 | 70,00 | -0,71 (9,322) | 36 | 69,58 | 71,81 | 2,22 (11,430) |
| Self-Reporter (Sensitivitätsanalyse)^d | | | | | | | | | | | | |
| Baseline | 14 | - | 68,57 | - | 0 | - | - | - | 14 | - | 68,57 | - |

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

| Endpunkt Zeitpunkt | GT1/4/5/6 | | | | GT2/3 | | | | Gesamt | | | |
|--|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|-------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|------------------------|
| | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) |
| Veränderung bis EOT | 10 | 66,50 | 76,50 | 10,00 (14,720) | 0 | - | - | - | 10 | 66,50 | 76,50 | 10,00 (14,720) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungs- woche 12 | 7 | 67,14 | 75,00 | 7,86 (11,127) | 0 | - | - | - | 7 | 67,14 | 75,00 | 7,86 (11,127) |

Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung

a: In dieser Spalte werden die Baseline Daten für die Patienten ausgewiesen, die über Daten zum jeweiligen Nachverfolgszeitpunkt verfügten. Die Berechnung erfolgte unabhängig davon, ob die Beantwortung des Fragebogens durch den Patienten selbst oder durch einen Vertreter erfolgte.

b: Es wurden alle Self-Reporter zu EOT bzw. Nachbehandlungswoche 12 berücksichtigt, unabhängig davon, ob diese den Fragebogen zu Baseline selbst oder durch einen Vertreter beantwortet haben.

c: Es wurden alle Proxy-Reporter zu EOT bzw. Nachbehandlungswoche 12 berücksichtigt, unabhängig davon, ob diese den Fragebogen zu Baseline selbst oder durch einen Vertreter beantwortet haben.

d: Nur die Patienten wurden berücksichtigt, die sowohl zum Nachverfolgszeitpunkt als auch zu Baseline den Fragebogen selbst beantwortet haben.

In der Gesamtpopulation stieg die Einzelskala für die schulische Funktionsfähigkeit um 3,64 Punkte im Mittel bis zum Behandlungsende an. Bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion stieg die Einzelskala um 5,27 Punkte im Mittel an, bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder -3-Infektion betrug die Senkung 5,00 Punkte im Mittel (Tabelle 4-49). Bis Nachbeobachtungswoche 12 stieg die Einzelskala für die schulische Funktionsfähigkeit in der Gesamtpopulation um 1,93 Punkte im Mittel im Vergleich zu Baseline an. Bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion lag die Veränderung bei 2,43 Punkten, bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion bei -0,71 Punkten.

Bei den Self-Reportern lag die mittlere Veränderung bis Behandlungsende bei 8,33 Punkten und die Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 bei 0,63 Punkten. Dabei gab es keinen Self-Reporter mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion.

Die mittlere Veränderung bis Behandlungsende lag bei den Proxy-Reportern für die Einzelskala der schulischen Funktionsfähigkeit bei 1,88 Punkten. Bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion lag die Veränderung bei 3,80 Punkten im Mittel, bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder -3-Infektion bei -5,00 Punkten im Mittel. Bis Nachbeobachtungswoche 12 stieg der mittlere Wert der Einzelskala bei den Proxy-Reportern um 2,22 Punkte im Vergleich zu Baseline an. Bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion lag die Veränderung bei 2,93 Punkten, bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion bei -0,71 Punkten.

Bei den Self-Reportern, die sowohl zu Baseline als auch zum Beobachtungszeitpunkt den PedsQL-Fragebogen selbst ausgefüllt haben, lag die mittlere Veränderung bis Behandlungsende bei 10,00 Punkten. Die Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 lag bei 7,86 Punkten im Mittel. Dabei gab es keinen Self-Reporter mit HCV-Genotyp-2- oder 3- Infektion.

Fazit

Die Lebensqualität der Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion, gemessen anhand der Änderung der Scorewerte zwischen Baseline und Ende der Behandlung bzw. 12 Wochen nach Behandlungsende, blieb weitgehend konstant – unabhängig davon, ob die Einschätzung vom Patienten selbst oder durch einen Stellvertreter ausgefüllt wurde. Dieses Ergebnis zeigt somit, dass Patienten mit G/P-Therapie in ihrer Lebensqualität nicht beeinträchtigt sind. Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion sind aufgrund der geringen Patientenzahl (7 Patienten) nicht aussagekräftig.

4.3.2.3.3.4 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 4-50: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen– weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| M16-123 (DORA) | <p>Die Anzahl bzw. der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE wurde während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung betrachtet. Folgende Ereignisse sind hierbei von Interesse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate UE • SUE • UE vom Grad ≥ 3 • Therapieabbrüche aufgrund UE • UE von speziellem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hepatische Dekompensation/hepatisches Versagen ○ HCC • Häufige UE: alle UE auf PT-Ebene, die bei mindestens zwei Patienten der gesamten Studienpopulation aufgetreten sind |
| <p>Abkürzungen: HCC: Hepatozelluläres Karzinom; PT: Preferred term; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> | |

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.

In Studie M16-123 (DORA) 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. UE wurden bei allen Patienten erhoben, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Da es sich bei der Studie M16-123 (DORA) um eine einarmige, nicht kontrollierte Studie handelt, sind die Ergebnisse generell als hoch verzerrt einzustufen. UE können zusätzlich durch den Gesundheitszustand des Patienten zu Therapiebeginn beeinflusst werden. Da der Endpunkt allerdings objektiv durch standardisierte Operationalisierungen gemäß GCP, insbesondere hinsichtlich objektiver Kriterien bei der Bestimmung von SUE, bestimmbar ist, sind die Ergebnisse der Studie 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 4-51: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt | GT1/4/5/6 | | GT2/3 | | Gesamt | |
|--|-----------|-----------|-------|-----------|--------|-----------|
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| Unerwünschte Ereignisse | | | | | | |
| Gesamtrate UE | 40 | 34 (85,0) | 7 | 7 (100,0) | 47 | 41 (87,2) |
| DAA-bezogene UE | 40 | 9 (22,5) | 7 | 0 (0,0) | 47 | 9 (19,1) |
| Therapieabbrüche aufgrund UE | 40 | 0 (0,0) | 7 | 0 (0,0) | 47 | 0 (0,0) |
| UE vom Grad ≥ 3 | 40 | 1 (2,5) | 7 | 0 (0,0) | 47 | 1 (2,1) |
| SUE | 40 | 0 (0,0) | 7 | 0 (0,0) | 47 | 0 (0,0) |
| Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse | | | | | | |
| Hepatische Dekompensation/hepatisches Versagen | 40 | 0 (0,0) | 7 | 0 (0,0) | 47 | 0 (0,0) |
| HCC | 40 | 0 (0,0) | 7 | 0 (0,0) | 47 | 0 (0,0) |
| Abkürzungen: DAA: Direkt antiviral wirksame Substanz; GT: Genotyp; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis | | | | | | |

Bei insgesamt 41 Patienten (87,2 %) trat mindestens ein UE auf (Tabelle 4-51). Dabei berichteten 34 Patienten (85,0 %) mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder -6-Infektion und 7 Patienten (100,0 %) mit HCV-Genotyp-2- oder -3-Infektion mindestens ein UE. Der Anteil an DAA-bezogenen UE (nach Einschätzung des Prüfarztes) lag bei 19,1 % in der Gesamtpopulation.

Keiner der Patienten brach die Therapie aufgrund eines UE ab, sowohl bei den Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder -6-Infektion als auch bei den Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder -3-Infektion.

Lediglich bei einem Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder -6-Infektion trat ein UE vom Grad 3 auf. Hierbei handelte es sich um eine Depression. Der betroffene Patient wies bereits zu Studienbeginn eine Vorgeschichte der Depression oder bipolaren Störung auf.

Ein SUE trat bei keinem der Patienten auf, sowohl bei den Patienten mit Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion als auch bei den Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion.

Hepatische Dekompensation/hepatisches Versagen sowie HCC traten ebenfalls bei keinem der Patienten auf.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach MedDRA aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| PT | GT1/4/5/6 | | GT2/3 | | Gesamt | |
|--|-----------|----------|-------|----------|--------|-----------|
| | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) |
| PT in ≥ 2 Patienten in der Gesamtpopulation | | | | | | |
| Nasopharyngitis | 40 | 9 (22,5) | 7 | 3 (42,9) | 47 | 12 (25,5) |
| Infektion der oberen Atemwege | 40 | 8 (20,0) | 7 | 1 (14,3) | 47 | 9 (19,1) |
| Kopfschmerz | 40 | 5 (12,5) | 7 | 3 (42,9) | 47 | 8 (17,0) |
| Ermüdung | 40 | 5 (12,5) | 7 | 0 (0,0) | 47 | 5 (10,6) |
| Schmerzen im Oropharynx | 40 | 2 (5,0) | 7 | 3 (42,9) | 47 | 5 (10,6) |
| Fieber | 40 | 2 (5,0) | 7 | 3 (42,9) | 47 | 5 (10,6) |
| Nasenverstopfung | 40 | 1 (2,5) | 7 | 3 (42,9) | 47 | 4 (8,5) |
| Übelkeit | 40 | 2 (5,0) | 7 | 2 (28,6) | 47 | 4 (8,5) |
| Erbrechen | 40 | 3 (7,5) | 7 | 1 (14,3) | 47 | 4 (8,5) |
| Diarrhoe | 40 | 1 (2,5) | 7 | 2 (28,6) | 47 | 3 (6,4) |
| Abdominalschmerz | 40 | 2 (5,0) | 7 | 0 (0,0) | 47 | 2 (4,3) |
| Schüttelfrost | 40 | 2 (5,0) | 7 | 0 (0,0) | 47 | 2 (4,3) |
| Husten | 40 | 1 (2,5) | 7 | 1 (14,3) | 47 | 2 (4,3) |
| Appetit vermindert | 40 | 2 (5,0) | 7 | 0 (0,0) | 47 | 2 (4,3) |
| Dysmenorrhoe | 40 | 1 (2,5) | 7 | 1 (14,3) | 47 | 2 (4,3) |
| Rhinitis | 40 | 2 (5,0) | 7 | 0 (0,0) | 47 | 2 (4,3) |
| Somnolenz | 40 | 2 (5,0) | 7 | 0 (0,0) | 47 | 2 (4,3) |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred term | | | | | | |

Als häufigstes UE wurde Nasopharyngitis berichtet, es trat bei 9 Patienten (22,5 %) mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion und bei 3 Patienten (42,9 %) mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion auf (Tabelle 4-52). Weitere häufige UE, bezogen auf die Gesamtpopulation, waren Infektion der oberen Atemwege (19,1 %), Kopfschmerz (17,0 %), Ermüdung (10,6 %), Schmerzen im Oropharynx (10,6 %) und Fieber (10,6 %). Die in der Gesamtpopulation häufigsten UE (Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, Kopfschmerz) wurden vom Prüfarzt als nicht DAA-bezogen eingestuft und entsprachen dem Spektrum erwarteter UE aufgrund saisonaler Einflüsse auf die pädiatrische Patientenpopulation in den Regionen der Studiendurchführung.

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

4.3.2.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Im Folgenden werden Subgruppenergebnisse zu der eingeschlossenen Studie M16-123 (DORA) 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 den Fall, dass in einer Subgruppenkategorie weniger als zehn Patienten enthalten sind, werden Kategorien, wenn möglich, sinnvoll zusammengelegt, um valide Ergebnisse in den jeweiligen Subgruppen zu erhalten. Sind nicht in jeder Subgruppenkategorie (auch nach Zusammenlegung) mindestens zehn Patienten enthalten, wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und es wird auf die Durchführung und Darstellung dieser Subgruppenanalysen verzichtet. Für binäre Endpunkte, bei denen nicht in mindestens einer Subgruppenkategorie mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sind oder bei denen alle Patienten (mindestens) ein Ereignis berichteten, werden ebenfalls keine Subgruppenanalysen dargestellt. Dies ist angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in den Allgemeinen Methoden 5.0 vorgeschlagen hat [10]. Hinsichtlich des PedsQLs werden Subgruppenanalysen zu allen im Ergebnisteil 4.3.2.3.3.3 dargestellten Analysen präsentiert, um eine umfassende Betrachtung, gerade auch der Self-Reporter, zu gewährleisten.

In Tabelle 4-53 werden die Merkmale zusammengefasst, zu denen Subgruppenanalysen zur Fragestellung 1 (jugendliche Patienten mit chronischer HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion) dargestellt werden. Subgruppenanalysen nach Merkmalen, die in Tabelle 4-54 zusammengefasst sind, können aufgrund der zu geringen Patientenzahl nicht dargestellt werden. Bei den Endpunkten SVR₁₂, Therapieabbrüche aufgrund UE, UE vom Grad ≥ 3 , SUE, UE von speziellem Interesse sowie den UE nach PT sind in keiner der Subgruppenkategorien mehr als zehn Ereignisse aufgetreten oder alle Patienten berichteten (mindestens) ein Ereignis (wie im Fall der SVR₁₂), deshalb werden zu diesen Endpunkten ebenfalls keine Subgruppenanalysen dargestellt.

Zur Fragestellung 2 werden aufgrund der zu geringen Patientenzahl (N = 7) keine Subgruppenanalysen präsentiert.

Tabelle 4-53: Relevante Subgruppenmerkmale (Fragestellung 1)

| Merkmal | Präspezifiziert ja/nein | Präspezifizierte Subgruppen-Kategorien | Für das Dossier gewählte Subgruppen-Kategorien (falls abweichend von der Präspezifikation) ^a |
|--------------------------|-------------------------|---|---|
| Geschlecht | Ja | <ul style="list-style-type: none"> Männlich (n = 18) Weiblich (n = 22) | - |
| Alter | Nein | - | <ul style="list-style-type: none"> < 15 Jahre (n = 23) ≥ 15 Jahre (n = 17) |
| Geografische Region | Ja | <ul style="list-style-type: none"> Nord-Amerika (n = 20) Europa (n = 18) Japan (n = 2) | <ul style="list-style-type: none"> Europa (n = 18) Nicht-Europa (n = 22) |
| BMI z-Score ^b | Ja | <ul style="list-style-type: none"> < -1 (n = 3) ≥ -1 bis ≤ 1 (n = 23) > 1 (n = 14) | <ul style="list-style-type: none"> ≤ 1 (n = 26) > 1 (n = 14) |
| HCV-RNA zu Baseline | Ja | <ul style="list-style-type: none"> < 1.000.000 IU/mL (n = 17) ≥ 1.000.000 IU/mL bis < 2.000.000 IU/mL (n = 3) ≥ 2.000.000 IU/mL (n = 20) | <ul style="list-style-type: none"> < 2.000.000 IU/mL (n = 20) ≥ 2.000.000 IU/mL (n = 20) |

Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure; WHO: World Health Organization

a: Für den Fall, dass in einer Subgruppenkategorie weniger als zehn Patienten enthalten sind, werden Kategorien, wenn möglich, zusammengelegt, um valide Ergebnisse in den jeweiligen Subgruppen zu erhalten.

b: Der z-Score wird anhand der von der WHO publizierten Tabellen berechnet. Die z-Scores sind im Vergleich zu den Originalwerten für das Alter und das Geschlecht standardisiert und zudem auf den Wertebereich einer Standardnormalverteilung transformiert. Ein hoher bzw. niedriger z-Score impliziert eine hohe Abweichung zum Median bei Personen des gleichen Alters und Geschlechts.

Tabelle 4-54: Im Dossier nicht dargestellte Subgruppenmerkmale (Fragestellung 1)

| Merkmal | Präspezifiziert | Präspezifizierte Subgruppen-Kategorien | Begründung für Nicht-Darstellung |
|---------------|-----------------|---|--|
| HCV-GT | Ja | <ul style="list-style-type: none"> 1 (n = 37) 4 (n = 3) 5 (n = 0) 6 (n = 0) | Nicht mindestens zehn Patienten in allen Subgruppenkategorien enthalten. |
| Vorbehandlung | Ja | <ul style="list-style-type: none"> Naiv (n = 32) Therapieerfahren (n = 8) | Nicht mindestens zehn Patienten in allen Subgruppenkategorien enthalten. |

| Merkmal | Präspezifiziert | Präspezifizierte Subgruppen-Kategorien | Begründung für Nicht-Darstellung |
|----------------------------------|------------------------|---|---|
| Art der Vorbehandlung | Ja | <ul style="list-style-type: none"> • IFN-basiert (n = 8) • SOF-basiert (n = 0) | Nicht mindestens zehn Patienten in allen Subgruppenkategorien enthalten. |
| Ethnie | Ja | <ul style="list-style-type: none"> • Schwarz (n = 4) • Nicht-Schwarz (n = 36) | Nicht mindestens zehn Patienten in allen Subgruppenkategorien enthalten. |
| Ethnizität | Ja | <ul style="list-style-type: none"> • Hispanisch oder Latino (n = 5) • Nicht-Hispanisch oder -Latino (n = 35) | Nicht mindestens zehn Patienten in allen Subgruppenkategorien enthalten. |
| Land | Ja | <ul style="list-style-type: none"> • Belgien (n = 3) • Kanada (n = 4) • Deutschland (n = 4) • Spanien (n = 4) • Vereinigtes Königreich (n = 5) • Japan (n = 2) • Russland (n = 2) • Vereinigte Staaten (n = 16) | Nicht mindestens zehn Patienten in allen Subgruppenkategorien enthalten. Abbildung von Unterschieden durch geografische Region. |
| Größe z-Score ^a | Ja | <ul style="list-style-type: none"> • < -1 (n = 8) • ≥ -1 bis ≤ 1 (n = 24) • > 1 (n = 8) | Nicht mindestens zehn Patienten in allen Subgruppenkategorien (auch nach Zusammenlegung) enthalten. |
| Compliance zur Studienmedikation | Ja | <ul style="list-style-type: none"> • < 80 % (n = 1) • ≥ 80 % (n = 39) | Nicht mindestens zehn Patienten in allen Subgruppenkategorien enthalten. |
| Fibrosestatus zu Baseline | Ja | <ul style="list-style-type: none"> • F0-F1 (n = 38) • F2 (n = 1) • F3 (n = 1) • F4 (n = 0) | Nicht mindestens zehn Patienten in allen Subgruppenkategorien (auch nach Zusammenlegung) enthalten. |
| Zirrhose-Status | Ja | <ul style="list-style-type: none"> • ja (n = 0) • nein (n = 40) | Nicht mindestens zehn Patienten in allen Subgruppenkategorien enthalten. |
| Thrombozytenzahl zu Baseline | Ja | <ul style="list-style-type: none"> • < 90×10⁹/L (n = 0) • ≥ 90×10⁹/L (n = 40) | Nicht mindestens zehn Patienten in allen Subgruppenkategorien enthalten. |
| Albumin zu Baseline | Ja | <ul style="list-style-type: none"> • < 35 g/L (n = 0) • ≥ 35 g/L (n = 40) | Nicht mindestens zehn Patienten in allen Subgruppenkategorien enthalten. |

| Merkmal | Präspezifiziert | Präspezifizierte Subgruppen-Kategorien | Begründung für Nicht-Darstellung |
|---|------------------------|---|---|
| Intravenöser Drogenkonsum | Ja | <ul style="list-style-type: none"> • Ja, innerhalb der letzten 12 Monate (n = 0) • Ja, mehr als 12 Monate zurück (n = 0) • nein (n = 40) | Nicht mindestens zehn Patienten in allen Subgruppenkategorien (auch nach Zusammenlegung) enthalten. |
| Gleichzeitige Einnahme von Protonenpumpenhemmer | Ja | <ul style="list-style-type: none"> • ja (n = 1) • nein (n = 39) | Nicht mindestens zehn Patienten in allen Subgruppenkategorien enthalten. |
| Gleichzeitige Einnahme von Statinen | Ja | <ul style="list-style-type: none"> • ja (n = 0) • nein (n = 40) | Nicht mindestens zehn Patienten in allen Subgruppenkategorien enthalten. |
| Nur für Patienten mit Zirrhose: Child-Pugh-Score zu Baseline | Ja | <ul style="list-style-type: none"> • 5 (n = 0) • 6 (n = 0) • > 6 (n = 0) | Keine Patienten mit Zirrhose in der Studie eingeschlossen. |
| Nur für Patienten mit Zirrhose: Thrombozytenzahl zu Baseline | Ja | <ul style="list-style-type: none"> • < 90×10⁹/L (n = 0) • ≥ 90×10⁹/L (n = 0) | Keine Patienten mit Zirrhose in der Studie eingeschlossen. |
| Nur für Patienten mit Zirrhose: Albumin zu Baseline | Ja | <ul style="list-style-type: none"> • < 35 g/L (n = 0) • ≥ 35 g/L (n = 0) | Keine Patienten mit Zirrhose in der Studie eingeschlossen. |
| Abkürzungen: GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IFN: Interferon; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SOF: Sofosbuvir; WHO: World Health Organization a: Der z-Score wird anhand der von der WHO publizierten Tabellen berechnet. Die z-Scores sind im Vergleich zu den Originalwerten für das Alter und das Geschlecht standardisiert und zudem auf den Wertebereich einer Standardnormalverteilung transformiert. Ein hoher bzw. niedriger z-Score impliziert eine hohe Abweichung zum Median bei Personen des gleichen Alters und Geschlechts. | | | |

Die getrennte Darstellung der HCV-Genotypen ist historisch bedingt, da die Anwendung früherer Therapieregime nicht in allen Genotypen hohe Ansprechraten erreichte und entsprechend nicht in allen Genotypen zugelassen war [8]. Jedoch handelt es sich bei G/P um ein pangenotypisch wirksames Therapieregimen. Weiterhin liegen, wie in Tabelle 4-54 dargelegt, begrenzte Patientenzahlen in den weltweit selteneren HCV-Genotypen 4-6 vor. In der Zusammenschau dieser Umstände erscheint daher eine getrennte Analyse nach HCV-Genotypen nicht sinnvoll.

4.3.2.3.4.1 Mortalität – Subgruppen

Da kein Patient verstorben ist, werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

4.3.2.3.4.2 Anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR₁₂) – Subgruppen

Da alle Patienten eine SVR₁₂ erreichten, werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

4.3.2.3.4.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des PedsQL – Subgruppen

Im Folgenden werden die Subgruppenergebnisse für den Fragebogen PedsQL für die Subgruppen Alter, BMI z-Score, Geografische Region, Geschlecht und HCV-RNA zu Baseline dargestellt.

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

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Gesamtscore des PedsQLs (Subgruppen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal- kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|----------------------------|-----------------------|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|-------------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| Overall | | | | | | | | | |
| Baseline | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 23 | - | 82,18 | - | 26 | - | 83,28 | - |
| | ≥ 15 | 16 | - | 81,52 | - | 20 | - | 80,49 | - |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 25 | - | 82,17 | - | 29 | - | 81,45 | - |
| | > 1 | 14 | - | 81,44 | - | 17 | - | 83,12 | - |
| Geografische Region | Europa | 17 | - | 79,35 | - | 20 | - | 78,10 | - |
| | Nicht-Europa | 22 | - | 83,89 | - | 26 | - | 85,12 | - |
| Geschlecht | Männlich | 18 | - | 84,78 | - | 21 | - | 84,11 | - |
| | Weiblich | 21 | - | 79,45 | - | 25 | - | 80,35 | - |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 19 | - | 82,04 | - | 24 | - | 81,88 | - |
| | ≥ 2.000.000 | 20 | - | 81,79 | - | 22 | - | 82,26 | - |
| Veränderung bis EOT | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 21 | 82,25 | 85,77 | 3,52 (8,016) | 24 | 83,42 | 86,64 | 3,22 (7,541) |
| | ≥ 15 | 16 | 81,52 | 81,23 | -0,30 (7,802) | 20 | 80,49 | 81,67 | 1,18 (8,028) |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 23 | 82,23 | 82,73 | 0,50 (7,524) | 27 | 81,44 | 82,92 | 1,47 (7,672) |
| | > 1 | 14 | 81,44 | 85,56 | 4,11 (8,645) | 17 | 83,12 | 86,70 | 3,58 (7,911) |
| Geografische Region | Europa | 15 | 79,06 | 80,48 | 1,42 (9,369) | 18 | 77,72 | 79,93 | 2,21 (9,118) |
| | Nicht-Europa | 22 | 83,89 | 86,07 | 2,17 (7,226) | 26 | 85,12 | 87,46 | 2,34 (6,824) |
| Geschlecht | Männlich | 18 | 84,78 | 86,23 | 1,45 (5,859) | 21 | 84,11 | 86,13 | 2,02 (5,713) |
| | Weiblich | 19 | 79,23 | 81,50 | 2,27 (9,834) | 23 | 80,25 | 82,78 | 2,53 (9,347) |

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

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal- kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|---|-----------------------|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|-------------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 17 | 82,10 | 84,91 | 2,81 (7,791) | 22 | 81,92 | 85,08 | 3,16 (7,364) |
| | ≥ 2.000.000 | 20 | 81,79 | 82,86 | 1,07 (8,370) | 22 | 82,26 | 83,68 | 1,41 (8,181) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 21 | 82,19 | 81,88 | -0,31 (10,221) | 24 | 83,38 | 82,93 | -0,45 (9,737) |
| | ≥ 15 | 16 | 81,52 | 81,18 | -0,34 (7,196) | 20 | 80,49 | 80,71 | 0,22 (7,301) |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 25 | 82,17 | 81,26 | -0,91 (9,027) | 29 | 81,45 | 81,07 | -0,37 (9,007) |
| | > 1 | 12 | 81,34 | 82,25 | 0,91 (8,961) | 15 | 83,26 | 83,55 | 0,29 (8,118) |
| Geografische Region | Europa | 15 | 78,99 | 80,43 | 1,45 (11,249) | 18 | 77,66 | 78,20 | 0,54 (10,593) |
| | Nicht-Europa | 22 | 83,89 | 82,36 | -1,53 (6,953) | 26 | 85,12 | 84,49 | -0,63 (7,145) |
| Geschlecht | Männlich | 16 | 85,12 | 85,19 | 0,07 (4,885) | 19 | 84,32 | 85,07 | 0,74 (5,752) |
| | Weiblich | 21 | 79,45 | 78,83 | -0,62 (11,189) | 25 | 80,35 | 79,52 | -0,83 (10,361) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 19 | 82,04 | 81,52 | -0,51 (6,897) | 24 | 81,88 | 81,16 | -0,72 (6,519) |
| | ≥ 2.000.000 | 18 | 81,76 | 81,64 | -0,12 (10,869) | 20 | 82,28 | 82,83 | 0,54 (10,769) |
| Self-Reporter^b | | | | | | | | | |
| Baseline | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 14 | - | 83,39 | - | 14 | - | 83,39 | - |
| | ≥ 15 | 0 | - | - | - | 0 | - | - | - |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 6 | - | 84,96 | - | 6 | - | 84,96 | - |
| | > 1 | 8 | - | 82,20 | - | 8 | - | 82,20 | - |
| Geografische Region | Europa | 8 | - | 82,74 | - | 8 | - | 82,74 | - |
| | Nicht-Europa | 6 | - | 84,24 | - | 6 | - | 84,24 | - |

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

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal- kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|---|-----------------------|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|-------------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| Geschlecht | Männlich | 8 | - | 80,43 | - | 8 | - | 80,43 | - |
| | Weiblich | 6 | - | 87,32 | - | 6 | - | 87,32 | - |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 8 | - | 86,41 | - | 8 | - | 86,41 | - |
| | ≥ 2.000.000 | 6 | - | 79,35 | - | 6 | - | 79,35 | - |
| Veränderung bis EOT | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 11 | 81,62 | 84,09 | 2,47 (6,451) | 11 | 81,62 | 84,09 | 2,47 (6,451) |
| | ≥ 15 | 1 | 60,87 | 67,39 | 6,52 (NA) | 1 | 60,87 | 67,39 | 6,52 (NA) |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 5 | 76,30 | 79,57 | 3,26 (5,098) | 5 | 76,30 | 79,57 | 3,26 (5,098) |
| | > 1 | 7 | 82,45 | 84,94 | 2,48 (7,364) | 7 | 82,45 | 84,94 | 2,48 (7,364) |
| Geografische Region | Europa | 4 | 79,62 | 85,87 | 6,25 (5,279) | 4 | 79,62 | 85,87 | 6,25 (5,279) |
| | Nicht-Europa | 8 | 80,03 | 81,11 | 1,09 (6,285) | 8 | 80,03 | 81,11 | 1,09 (6,285) |
| Geschlecht | Männlich | 7 | 74,84 | 78,88 | 4,04 (7,092) | 7 | 74,84 | 78,88 | 4,04 (7,092) |
| | Weiblich | 5 | 86,96 | 88,04 | 1,09 (5,098) | 5 | 86,96 | 88,04 | 1,09 (5,098) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 7 | 80,43 | 83,39 | 2,95 (4,425) | 7 | 80,43 | 83,39 | 2,95 (4,425) |
| | ≥ 2.000.000 | 5 | 79,13 | 81,74 | 2,61 (8,851) | 5 | 79,13 | 81,74 | 2,61 (8,851) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 8 | 81,39 | 81,66 | 0,27 (10,518) | 8 | 81,39 | 81,66 | 0,27 (10,518) |
| | ≥ 15 | 0 | 81,39 | - | - | 0 | 81,39 | - | - |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 4 | 81,25 | 80,43 | -0,82 (14,238) | 4 | 81,25 | 80,43 | -0,82 (14,238) |
| | > 1 | 4 | 81,52 | 82,88 | 1,36 (7,231) | 4 | 81,52 | 82,88 | 1,36 (7,231) |
| Geografische Region | Europa | 1 | 67,39 | 76,09 | 8,70 (NA) | 1 | 67,39 | 76,09 | 8,70 (NA) |
| | Nicht-Europa | 7 | 83,39 | 82,45 | -0,93 (10,750) | 7 | 83,39 | 82,45 | -0,93 (10,750) |

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

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal- kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|-------------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| Geschlecht | Männlich | 4 | 75,27 | 78,53 | 3,26 (7,987) | 4 | 75,27 | 78,53 | 3,26 (7,987) |
| | Weiblich | 4 | 87,50 | 84,78 | -2,72 (13,059) | 4 | 87,50 | 84,78 | -2,72 (13,059) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 4 | 84,78 | 91,30 | 6,52 (4,437) | 4 | 84,78 | 91,30 | 6,52 (4,437) |
| | ≥ 2.000.000 | 4 | 77,99 | 72,01 | -5,98 (11,589) | 4 | 77,99 | 72,01 | -5,98 (11,589) |
| Proxy-Reporter^c | | | | | | | | | |
| Baseline | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 9 | - | 80,31 | - | 12 | - | 83,15 | - |
| | ≥ 15 | 16 | - | 81,52 | - | 20 | - | 80,49 | - |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 19 | - | 81,29 | - | 23 | - | 80,53 | - |
| | > 1 | 6 | - | 80,43 | - | 9 | - | 83,94 | - |
| Geografische Region | Europa | 9 | - | 76,33 | - | 12 | - | 75,00 | - |
| | Nicht-Europa | 16 | - | 83,76 | - | 20 | - | 85,38 | - |
| Geschlecht | Männlich | 10 | - | 88,26 | - | 13 | - | 86,37 | - |
| | Weiblich | 15 | - | 76,30 | - | 19 | - | 78,15 | - |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 11 | - | 78,85 | - | 16 | - | 79,62 | - |
| | ≥ 2.000.000 | 14 | - | 82,84 | - | 16 | - | 83,36 | - |
| Veränderung bis EOT | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 10 | 82,93 | 87,61 | 4,67 (9,682) | 13 | 84,95 | 88,80 | 3,85 (8,566) |
| | ≥ 15 | 15 | 82,90 | 82,15 | -0,75 (7,853) | 19 | 81,52 | 82,42 | 0,89 (8,146) |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 18 | 83,88 | 83,61 | -0,26 (8,017) | 22 | 82,61 | 83,68 | 1,07 (8,185) |
| | > 1 | 7 | 80,43 | 86,18 | 5,75 (10,074) | 10 | 83,59 | 87,93 | 4,35 (8,574) |

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

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal- kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|---|-----------------------|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|-------------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| Geografische Region | Europa | 11 | 78,85 | 78,52 | -0,33 (10,091) | 14 | 77,17 | 78,23 | 1,06 (9,790) |
| | Nicht-Europa | 14 | 86,10 | 88,90 | 2,80 (7,870) | 18 | 87,38 | 90,28 | 2,90 (7,152) |
| Geschlecht | Männlich | 11 | 91,11 | 90,91 | -0,20 (4,529) | 14 | 88,74 | 89,75 | 1,01 (4,870) |
| | Weiblich | 14 | 76,48 | 79,16 | 2,69 (11,188) | 18 | 78,38 | 81,32 | 2,94 (10,303) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 10 | 83,26 | 85,98 | 2,72 (9,739) | 15 | 82,61 | 85,87 | 3,26 (8,539) |
| | ≥ 2.000.000 | 15 | 82,68 | 83,23 | 0,55 (8,460) | 17 | 83,18 | 84,25 | 1,06 (8,227) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 13 | 82,69 | 82,02 | -0,67 (10,450) | 16 | 84,38 | 83,56 | -0,82 (9,661) |
| | ≥ 15 | 16 | 81,52 | 81,18 | -0,34 (7,196) | 20 | 80,49 | 80,71 | 0,22 (7,301) |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 21 | 82,35 | 81,42 | -0,93 (8,208) | 25 | 81,48 | 81,17 | -0,30 (8,323) |
| | > 1 | 8 | 81,25 | 81,93 | 0,68 (10,179) | 11 | 83,89 | 83,79 | -0,10 (8,715) |
| Geografische Region | Europa | 14 | 79,81 | 80,75 | 0,93 (11,486) | 17 | 78,26 | 78,32 | 0,06 (10,715) |
| | Nicht-Europa | 15 | 84,13 | 82,32 | -1,81 (4,768) | 19 | 85,76 | 85,24 | -0,51 (5,687) |
| Geschlecht | Männlich | 12 | 88,41 | 87,41 | -1,00 (3,193) | 15 | 86,74 | 86,81 | 0,07 (5,155) |
| | Weiblich | 17 | 77,56 | 77,43 | -0,13 (11,097) | 21 | 78,99 | 78,52 | -0,47 (10,118) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 15 | 81,30 | 78,91 | -2,39 (6,247) | 20 | 81,30 | 79,13 | -2,17 (5,922) |
| | ≥ 2.000.000 | 14 | 82,84 | 84,39 | 1,55 (10,484) | 16 | 83,36 | 85,53 | 2,17 (10,289) |
| Self-Reporter (Sensitivitätsanalyse)^d | | | | | | | | | |
| Baseline | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 14 | - | 83,39 | - | 14 | - | 83,39 | - |
| | ≥ 15 | 0 | - | - | - | 0 | - | - | - |

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

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal- kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|---|-----------------------|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|-------------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 6 | - | 84,96 | - | 6 | - | 84,96 | - |
| | > 1 | 8 | - | 82,20 | - | 8 | - | 82,20 | - |
| Geografische Region | Europa | 8 | - | 82,74 | - | 8 | - | 82,74 | - |
| | Nicht-Europa | 6 | - | 84,24 | - | 6 | - | 84,24 | - |
| Geschlecht | Männlich | 8 | - | 80,43 | - | 8 | - | 80,43 | - |
| | Weiblich | 6 | - | 87,32 | - | 6 | - | 87,32 | - |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 8 | - | 86,41 | - | 8 | - | 86,41 | - |
| | ≥ 2.000.000 | 6 | - | 79,35 | - | 6 | - | 79,35 | - |
| Veränderung bis EOT | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 10 | 82,39 | 85,54 | 3,15 (6,368) | 10 | 82,39 | 85,54 | 3,15 (6,368) |
| | ≥ 15 | 0 | 82,39 | - | - | 0 | 82,39 | - | - |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 3 | 82,25 | 86,96 | 4,71 (3,817) | 3 | 82,25 | 86,96 | 4,71 (3,817) |
| | > 1 | 7 | 82,45 | 84,94 | 2,48 (7,364) | 7 | 82,45 | 84,94 | 2,48 (7,364) |
| Geografische Region | Europa | 4 | 79,62 | 85,87 | 6,25 (5,279) | 4 | 79,62 | 85,87 | 6,25 (5,279) |
| | Nicht-Europa | 6 | 84,24 | 85,33 | 1,09 (6,594) | 6 | 84,24 | 85,33 | 1,09 (6,594) |
| Geschlecht | Männlich | 6 | 77,17 | 80,80 | 3,62 (7,676) | 6 | 77,17 | 80,80 | 3,62 (7,676) |
| | Weiblich | 4 | 90,22 | 92,66 | 2,45 (4,728) | 4 | 90,22 | 92,66 | 2,45 (4,728) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 5 | 85,65 | 89,35 | 3,70 (3,488) | 5 | 85,65 | 89,35 | 3,70 (3,488) |
| | ≥ 2.000.000 | 5 | 79,13 | 81,74 | 2,61 (8,851) | 5 | 79,13 | 81,74 | 2,61 (8,851) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 7 | 81,83 | 85,25 | 3,42 (6,066) | 7 | 81,83 | 85,25 | 3,42 (6,066) |
| | ≥ 15 | 0 | 81,83 | - | - | 0 | 81,83 | - | - |

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

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal- kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|----------------------|-----------------------|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|-------------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 3 | 82,25 | 88,41 | 6,16 (3,494) | 3 | 82,25 | 88,41 | 6,16 (3,494) |
| | > 1 | 4 | 81,52 | 82,88 | 1,36 (7,231) | 4 | 81,52 | 82,88 | 1,36 (7,231) |
| Geografische Region | Europa | 1 | 67,39 | 76,09 | 8,70 (NA) | 1 | 67,39 | 76,09 | 8,70 (NA) |
| | Nicht-Europa | 6 | 84,24 | 86,78 | 2,54 (6,136) | 6 | 84,24 | 86,78 | 2,54 (6,136) |
| Geschlecht | Männlich | 4 | 75,27 | 78,53 | 3,26 (7,987) | 4 | 75,27 | 78,53 | 3,26 (7,987) |
| | Weiblich | 3 | 90,58 | 94,20 | 3,62 (3,817) | 3 | 90,58 | 94,20 | 3,62 (3,817) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 4 | 84,78 | 91,30 | 6,52 (4,437) | 4 | 84,78 | 91,30 | 6,52 (4,437) |
| | ≥ 2.000.000 | 3 | 77,90 | 77,17 | -0,72 (5,986) | 3 | 77,90 | 77,17 | -0,72 (5,986) |

Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; MW: Mittelwert, N: Anzahl Patienten in der Analyse; NA: Nicht zutreffend; PedsQL: Pediatric quality of life inventory; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung

a: In dieser Spalte werden die Baseline Daten für die Patienten ausgewiesen, die über Daten zum jeweiligen Nachverfolgszeitpunkt verfügten. Die Berechnung erfolgte unabhängig davon, ob die Beantwortung des Fragebogens durch den Patienten selbst oder durch einen Vertreter erfolgte.

b: Es wurden alle Self-Reporter zu EOT bzw. Nachbehandlungswoche 12 berücksichtigt, unabhängig davon, ob diese den Fragebogen zu Baseline selbst oder durch einen Vertreter beantwortet haben.

c: Es wurden alle Proxy-Reporter zu EOT bzw. Nachbehandlungswoche 12 berücksichtigt, unabhängig davon, ob diese den Fragebogen zu Baseline selbst oder durch einen Vertreter beantwortet haben.

d: Nur die Patienten wurden berücksichtigt, die sowohl zum Nachverfolgszeitpunkt als auch zu Baseline den Fragebogen selbst beantwortet haben.

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

Tabelle 4-56: Ergebnisse für körperliche Gesundheit (Subgruppen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal- kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|----------------------------|-----------------------|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|-------------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| Overall | | | | | | | | | |
| Baseline | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 23 | - | 86,41 | - | 26 | - | 87,14 | - |
| | ≥ 15 | 16 | - | 86,72 | - | 20 | - | 85,31 | - |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 25 | - | 87,25 | - | 29 | - | 86,10 | - |
| | > 1 | 14 | - | 85,27 | - | 17 | - | 86,76 | - |
| Geografische Region | Europa | 17 | - | 84,01 | - | 20 | - | 82,97 | - |
| | Nicht-Europa | 22 | - | 88,49 | - | 26 | - | 88,94 | - |
| Geschlecht | Männlich | 18 | - | 88,54 | - | 21 | - | 87,65 | - |
| | Weiblich | 21 | - | 84,82 | - | 25 | - | 85,25 | - |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 19 | - | 87,99 | - | 24 | - | 87,24 | - |
| | ≥ 2.000.000 | 20 | - | 85,16 | - | 22 | - | 85,37 | - |
| Veränderung bis EOT | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 21 | 86,01 | 88,69 | 2,68 (8,574) | 24 | 86,85 | 89,45 | 2,60 (8,225) |
| | ≥ 15 | 16 | 86,72 | 85,74 | -0,98 (9,864) | 20 | 85,31 | 86,56 | 1,25 (10,359) |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 23 | 86,96 | 86,82 | -0,14 (10,037) | 27 | 85,76 | 86,92 | 1,16 (10,224) |
| | > 1 | 14 | 85,27 | 88,39 | 3,13 (7,556) | 17 | 86,76 | 90,07 | 3,31 (7,285) |
| Geografische Region | Europa | 15 | 83,13 | 82,71 | -0,42 (10,945) | 18 | 82,12 | 83,33 | 1,22 (11,300) |
| | Nicht-Europa | 22 | 88,49 | 90,63 | 2,13 (7,917) | 26 | 88,94 | 91,47 | 2,52 (7,553) |
| Geschlecht | Männlich | 18 | 88,54 | 89,58 | 1,04 (7,190) | 21 | 87,65 | 90,03 | 2,38 (7,455) |
| | Weiblich | 19 | 84,21 | 85,36 | 1,15 (10,985) | 23 | 84,78 | 86,41 | 1,63 (10,655) |

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

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal- kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|---|-----------------------|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|-------------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 17 | 87,68 | 90,26 | 2,57 (9,193) | 22 | 86,93 | 90,63 | 3,69 (9,181) |
| | ≥ 2.000.000 | 20 | 85,16 | 85,00 | -0,16 (9,263) | 22 | 85,37 | 85,65 | 0,28 (9,042) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 21 | 86,16 | 86,16 | 0,00 (9,323) | 24 | 86,98 | 86,46 | -0,52 (9,606) |
| | ≥ 15 | 16 | 86,72 | 84,18 | -2,54 (9,494) | 20 | 85,31 | 84,38 | -0,94 (9,298) |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 25 | 87,25 | 84,75 | -2,50 (9,590) | 29 | 86,10 | 84,16 | -1,94 (10,071) |
| | > 1 | 12 | 84,64 | 86,46 | 1,82 (8,476) | 15 | 86,46 | 88,13 | 1,67 (7,551) |
| Geografische Region | Europa | 15 | 83,33 | 83,13 | -0,21 (12,414) | 18 | 82,29 | 81,60 | -0,69 (12,247) |
| | Nicht-Europa | 22 | 88,49 | 86,79 | -1,70 (6,801) | 26 | 88,94 | 88,22 | -0,72 (6,977) |
| Geschlecht | Männlich | 16 | 88,48 | 89,65 | 1,17 (7,977) | 19 | 87,50 | 89,64 | 2,14 (7,799) |
| | Weiblich | 21 | 84,82 | 81,99 | -2,83 (10,122) | 25 | 85,25 | 82,38 | -2,88 (10,002) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 19 | 87,99 | 85,86 | -2,14 (7,658) | 24 | 87,24 | 85,42 | -1,82 (8,082) |
| | ≥ 2.000.000 | 18 | 84,72 | 84,72 | 0,00 (10,983) | 20 | 85,00 | 85,63 | 0,63 (10,759) |
| Self-Reporter^b | | | | | | | | | |
| Baseline | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 14 | - | 88,39 | - | 14 | - | 88,39 | - |
| | ≥ 15 | 0 | - | - | - | 0 | - | - | - |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 6 | - | 89,58 | - | 6 | - | 89,58 | - |
| | > 1 | 8 | - | 87,50 | - | 8 | - | 87,50 | - |
| Geografische Region | Europa | 8 | - | 87,89 | - | 8 | - | 87,89 | - |
| | Nicht-Europa | 6 | - | 89,06 | - | 6 | - | 89,06 | - |

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

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal- kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|---|-----------------------|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|-------------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| Geschlecht | Männlich | 8 | - | 84,77 | - | 8 | - | 84,77 | - |
| | Weiblich | 6 | - | 93,23 | - | 6 | - | 93,23 | - |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 8 | - | 91,41 | - | 8 | - | 91,41 | - |
| | ≥ 2.000.000 | 6 | - | 84,38 | - | 6 | - | 84,38 | - |
| Veränderung bis EOT | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 11 | 86,08 | 87,78 | 1,70 (6,307) | 11 | 86,08 | 87,78 | 1,70 (6,307) |
| | ≥ 15 | 1 | 87,50 | 93,75 | 6,25 (NA) | 1 | 87,50 | 93,75 | 6,25 (NA) |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 5 | 85,00 | 86,25 | 1,25 (8,443) | 5 | 85,00 | 86,25 | 1,25 (8,443) |
| | > 1 | 7 | 87,05 | 89,73 | 2,68 (4,575) | 7 | 87,05 | 89,73 | 2,68 (4,575) |
| Geografische Region | Europa | 4 | 82,81 | 85,94 | 3,13 (5,705) | 4 | 82,81 | 85,94 | 3,13 (5,705) |
| | Nicht-Europa | 8 | 87,89 | 89,45 | 1,56 (6,682) | 8 | 87,89 | 89,45 | 1,56 (6,682) |
| Geschlecht | Männlich | 7 | 82,14 | 86,16 | 4,02 (6,175) | 7 | 82,14 | 86,16 | 4,02 (6,175) |
| | Weiblich | 5 | 91,88 | 91,25 | -0,63 (5,590) | 5 | 91,88 | 91,25 | -0,63 (5,590) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 7 | 88,39 | 91,07 | 2,68 (6,361) | 7 | 88,39 | 91,07 | 2,68 (6,361) |
| | ≥ 2.000.000 | 5 | 83,13 | 84,38 | 1,25 (6,480) | 5 | 83,13 | 84,38 | 1,25 (6,480) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 8 | 85,94 | 88,28 | 2,34 (9,263) | 8 | 85,94 | 88,28 | 2,34 (9,263) |
| | ≥ 15 | 0 | 85,94 | - | - | 0 | 85,94 | - | - |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 4 | 85,94 | 85,94 | 0,00 (12,237) | 4 | 85,94 | 85,94 | 0,00 (12,237) |
| | > 1 | 4 | 85,94 | 90,63 | 4,69 (5,984) | 4 | 85,94 | 90,63 | 4,69 (5,984) |
| Geografische Region | Europa | 1 | 65,63 | 78,13 | 12,50 (NA) | 1 | 65,63 | 78,13 | 12,50 (NA) |
| | Nicht-Europa | 7 | 88,84 | 89,73 | 0,89 (8,969) | 7 | 88,84 | 89,73 | 0,89 (8,969) |

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

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal- kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|-------------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| Geschlecht | Männlich | 4 | 80,47 | 87,50 | 7,03 (7,384) | 4 | 80,47 | 87,50 | 7,03 (7,384) |
| | Weiblich | 4 | 91,41 | 89,06 | -2,34 (9,331) | 4 | 91,41 | 89,06 | -2,34 (9,331) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 4 | 87,50 | 93,75 | 6,25 (5,103) | 4 | 87,50 | 93,75 | 6,25 (5,103) |
| | ≥ 2.000.000 | 4 | 84,38 | 82,81 | -1,56 (11,553) | 4 | 84,38 | 82,81 | -1,56 (11,553) |
| Proxy-Reporter^c | | | | | | | | | |
| Baseline | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 9 | - | 83,33 | - | 12 | - | 85,68 | - |
| | ≥ 15 | 16 | - | 86,72 | - | 20 | - | 85,31 | - |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 19 | - | 86,51 | - | 23 | - | 85,19 | - |
| | > 1 | 6 | - | 82,29 | - | 9 | - | 86,11 | - |
| Geografische Region | Europa | 9 | - | 80,56 | - | 12 | - | 79,69 | - |
| | Nicht-Europa | 16 | - | 88,28 | - | 20 | - | 88,91 | - |
| Geschlecht | Männlich | 10 | - | 91,56 | - | 13 | - | 89,42 | - |
| | Weiblich | 15 | - | 81,46 | - | 19 | - | 82,73 | - |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 11 | - | 85,51 | - | 16 | - | 85,16 | - |
| | ≥ 2.000.000 | 14 | - | 85,49 | - | 16 | - | 85,74 | - |
| Veränderung bis EOT | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 10 | 85,94 | 89,69 | 3,75 (10,805) | 13 | 87,50 | 90,87 | 3,37 (9,755) |
| | ≥ 15 | 15 | 86,67 | 85,21 | -1,46 (10,013) | 19 | 85,20 | 86,18 | 0,99 (10,574) |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 18 | 87,50 | 86,98 | -0,52 (10,624) | 22 | 85,94 | 87,07 | 1,14 (10,763) |
| | > 1 | 7 | 83,48 | 87,05 | 3,57 (10,115) | 10 | 86,56 | 90,31 | 3,75 (8,937) |

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

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal-kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|---|-------------------|-----------|--------------------------|---------|---------------------|--------|--------------------------|---------|----------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| Geografische Region | Europa | 11 | 83,24 | 81,53 | -1,70 (12,292) | 14 | 81,92 | 82,59 | 0,67 (12,571) |
| | Nicht-Europa | 14 | 88,84 | 91,29 | 2,46 (8,769) | 18 | 89,41 | 92,36 | 2,95 (8,055) |
| Geschlecht | Männlich | 11 | 92,61 | 91,76 | -0,85 (7,407) | 14 | 90,40 | 91,96 | 1,56 (8,107) |
| | Weiblich | 14 | 81,47 | 83,26 | 1,79 (12,483) | 18 | 82,81 | 85,07 | 2,26 (11,732) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 10 | 87,19 | 89,69 | 2,50 (11,102) | 15 | 86,25 | 90,42 | 4,17 (10,409) |
| | ≥ 2.000.000 | 15 | 85,83 | 85,21 | -0,63 (10,174) | 17 | 86,03 | 86,03 | 0,00 (9,820) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 13 | 86,30 | 84,86 | -1,44 (9,428) | 16 | 87,50 | 85,55 | -1,95 (9,741) |
| | ≥ 15 | 16 | 86,72 | 84,18 | -2,54 (9,494) | 20 | 85,31 | 84,38 | -0,94 (9,298) |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 21 | 87,50 | 84,52 | -2,98 (9,295) | 25 | 86,13 | 83,88 | -2,25 (9,945) |
| | > 1 | 8 | 83,98 | 84,38 | 0,39 (9,513) | 11 | 86,65 | 87,22 | 0,57 (8,006) |
| Geografische Region | Europa | 14 | 84,60 | 83,48 | -1,12 (12,355) | 17 | 83,27 | 81,80 | -1,47 (12,159) |
| | Nicht-Europa | 15 | 88,33 | 85,42 | -2,92 (5,472) | 19 | 88,98 | 87,66 | -1,32 (6,277) |
| Geschlecht | Männlich | 12 | 91,15 | 90,36 | -0,78 (7,434) | 15 | 89,38 | 90,21 | 0,83 (7,606) |
| | Weiblich | 17 | 83,27 | 80,33 | -2,94 (10,567) | 21 | 84,08 | 81,10 | -2,98 (10,340) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 15 | 88,13 | 83,75 | -4,38 (6,661) | 20 | 87,19 | 83,75 | -3,44 (7,648) |
| | ≥ 2.000.000 | 14 | 84,82 | 85,27 | 0,45 (11,224) | 16 | 85,16 | 86,33 | 1,17 (10,878) |
| Self-Reporter (Sensitivitätsanalyse)^d | | | | | | | | | |
| Baseline | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 14 | - | 88,39 | - | 14 | - | 88,39 | - |
| | ≥ 15 | 0 | - | - | - | 0 | - | - | - |

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

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal- kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|---|-----------------------|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|-------------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 6 | - | 89,58 | - | 6 | - | 89,58 | - |
| | > 1 | 8 | - | 87,50 | - | 8 | - | 87,50 | - |
| Geografische Region | Europa | 8 | - | 87,89 | - | 8 | - | 87,89 | - |
| | Nicht-Europa | 6 | - | 89,06 | - | 6 | - | 89,06 | - |
| Geschlecht | Männlich | 8 | - | 84,77 | - | 8 | - | 84,77 | - |
| | Weiblich | 6 | - | 93,23 | - | 6 | - | 93,23 | - |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 8 | - | 91,41 | - | 8 | - | 91,41 | - |
| | ≥ 2.000.000 | 6 | - | 84,38 | - | 6 | - | 84,38 | - |
| Veränderung bis EOT | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 10 | 86,56 | 89,38 | 2,81 (5,403) | 10 | 86,56 | 89,38 | 2,81 (5,403) |
| | ≥ 15 | 0 | 86,56 | - | - | 0 | 86,56 | - | - |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 3 | 85,42 | 88,54 | 3,13 (8,268) | 3 | 85,42 | 88,54 | 3,13 (8,268) |
| | > 1 | 7 | 87,05 | 89,73 | 2,68 (4,575) | 7 | 87,05 | 89,73 | 2,68 (4,575) |
| Geografische Region | Europa | 4 | 82,81 | 85,94 | 3,13 (5,705) | 4 | 82,81 | 85,94 | 3,13 (5,705) |
| | Nicht-Europa | 6 | 89,06 | 91,67 | 2,60 (5,734) | 6 | 89,06 | 91,67 | 2,60 (5,734) |
| Geschlecht | Männlich | 6 | 81,25 | 84,90 | 3,65 (6,678) | 6 | 81,25 | 84,90 | 3,65 (6,678) |
| | Weiblich | 4 | 94,53 | 96,09 | 1,56 (3,125) | 4 | 94,53 | 96,09 | 1,56 (3,125) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 5 | 90,00 | 94,38 | 4,38 (4,193) | 5 | 90,00 | 94,38 | 4,38 (4,193) |
| | ≥ 2.000.000 | 5 | 83,13 | 84,38 | 1,25 (6,480) | 5 | 83,13 | 84,38 | 1,25 (6,480) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 7 | 85,71 | 90,63 | 4,91 (6,213) | 7 | 85,71 | 90,63 | 4,91 (6,213) |
| | ≥ 15 | 0 | 85,71 | - | - | 0 | 85,71 | - | - |

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

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal- kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|----------------------|-----------------------|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|-------------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 3 | 85,42 | 90,63 | 5,21 (7,864) | 3 | 85,42 | 90,63 | 5,21 (7,864) |
| | > 1 | 4 | 85,94 | 90,63 | 4,69 (5,984) | 4 | 85,94 | 90,63 | 4,69 (5,984) |
| Geografische Region | Europa | 1 | 65,63 | 78,13 | 12,50 (NA) | 1 | 65,63 | 78,13 | 12,50 (NA) |
| | Nicht-Europa | 6 | 89,06 | 92,71 | 3,65 (5,734) | 6 | 89,06 | 92,71 | 3,65 (5,734) |
| Geschlecht | Männlich | 4 | 80,47 | 87,50 | 7,03 (7,384) | 4 | 80,47 | 87,50 | 7,03 (7,384) |
| | Weiblich | 3 | 92,71 | 94,79 | 2,08 (3,608) | 3 | 92,71 | 94,79 | 2,08 (3,608) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 4 | 87,50 | 93,75 | 6,25 (5,103) | 4 | 87,50 | 93,75 | 6,25 (5,103) |
| | ≥ 2.000.000 | 3 | 83,33 | 86,46 | 3,13 (8,268) | 3 | 83,33 | 86,46 | 3,13 (8,268) |

Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; MW: Mittelwert, N: Anzahl Patienten in der Analyse; NA: Nicht zutreffend; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung

a: In dieser Spalte werden die Baseline Daten für die Patienten ausgewiesen, die über Daten zum jeweiligen Nachverfolgszeitpunkt verfügten. Die Berechnung erfolgte unabhängig davon, ob die Beantwortung des Fragebogens durch den Patienten selbst oder durch einen Vertreter erfolgte.

b: Es wurden alle Self-Reporter zu EOT bzw. Nachbehandlungswoche 12 berücksichtigt, unabhängig davon, ob diese den Fragebogen zu Baseline selbst oder durch einen Vertreter beantwortet haben.

c: Es wurden alle Proxy-Reporter zu EOT bzw. Nachbehandlungswoche 12 berücksichtigt, unabhängig davon, ob diese den Fragebogen zu Baseline selbst oder durch einen Vertreter beantwortet haben.

d: Nur die Patienten wurden berücksichtigt, die sowohl zum Nachverfolgszeitpunkt als auch zu Baseline den Fragebogen selbst beantwortet haben.

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse für psychosoziale Gesundheit (Subgruppen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal- kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|----------------------------|-----------------------|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|-------------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| Overall | | | | | | | | | |
| Baseline | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 23 | - | 79,93 | - | 26 | - | 81,22 | - |
| | ≥ 15 | 16 | - | 78,75 | - | 20 | - | 77,92 | - |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 25 | - | 79,47 | - | 29 | - | 78,97 | - |
| | > 1 | 14 | - | 79,40 | - | 17 | - | 81,18 | - |
| Geografische Region | Europa | 17 | - | 76,86 | - | 20 | - | 75,50 | - |
| | Nicht-Europa | 22 | - | 81,44 | - | 26 | - | 83,08 | - |
| Geschlecht | Männlich | 18 | - | 82,78 | - | 21 | - | 82,22 | - |
| | Weiblich | 21 | - | 76,59 | - | 25 | - | 77,73 | - |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 19 | - | 78,86 | - | 24 | - | 79,03 | - |
| | ≥ 2.000.000 | 20 | - | 80,00 | - | 22 | - | 80,61 | - |
| Veränderung bis EOT | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 21 | 80,24 | 84,21 | 3,97 (10,226) | 24 | 81,60 | 85,14 | 3,54 (9,610) |
| | ≥ 15 | 16 | 78,75 | 78,80 | 0,05 (9,009) | 20 | 77,92 | 79,04 | 1,13 (8,804) |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 23 | 79,71 | 80,54 | 0,83 (8,539) | 27 | 79,14 | 80,77 | 1,64 (8,386) |
| | > 1 | 14 | 79,40 | 84,05 | 4,64 (11,495) | 17 | 81,18 | 84,90 | 3,73 (10,566) |
| Geografische Region | Europa | 15 | 76,89 | 79,28 | 2,39 (11,906) | 18 | 75,37 | 78,10 | 2,73 (11,165) |
| | Nicht-Europa | 22 | 81,44 | 83,64 | 2,20 (8,347) | 26 | 83,08 | 85,32 | 2,24 (7,845) |
| Geschlecht | Männlich | 18 | 82,78 | 84,44 | 1,67 (9,685) | 21 | 82,22 | 84,05 | 1,83 (9,158) |
| | Weiblich | 19 | 76,58 | 79,43 | 2,85 (10,112) | 23 | 77,83 | 80,83 | 3,01 (9,457) |

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

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal- kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|---|-----------------------|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|-------------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 17 | 79,12 | 82,06 | 2,94 (7,851) | 22 | 79,24 | 82,12 | 2,88 (7,350) |
| | ≥ 2.000.000 | 20 | 80,00 | 81,71 | 1,71 (11,351) | 22 | 80,61 | 82,61 | 2,01 (10,949) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 21 | 80,08 | 79,60 | -0,48 (12,215) | 24 | 81,46 | 81,04 | -0,42 (11,434) |
| | ≥ 15 | 16 | 78,75 | 79,58 | 0,83 (11,139) | 20 | 77,92 | 78,75 | 0,83 (10,727) |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 25 | 79,47 | 79,40 | -0,07 (12,129) | 29 | 78,97 | 79,43 | 0,46 (11,606) |
| | > 1 | 12 | 79,58 | 80,00 | 0,42 (10,990) | 15 | 81,56 | 81,11 | -0,44 (10,108) |
| Geografische Region | Europa | 15 | 76,67 | 79,00 | 2,33 (14,663) | 18 | 75,19 | 76,39 | 1,20 (13,670) |
| | Nicht-Europa | 22 | 81,44 | 80,00 | -1,44 (9,060) | 26 | 83,08 | 82,50 | -0,58 (8,944) |
| Geschlecht | Männlich | 16 | 83,33 | 82,81 | -0,52 (8,226) | 19 | 82,63 | 82,63 | 0,00 (8,678) |
| | Weiblich | 21 | 76,59 | 77,14 | 0,56 (13,848) | 25 | 77,73 | 78,00 | 0,27 (12,672) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 19 | 78,86 | 79,21 | 0,35 (8,081) | 24 | 79,03 | 78,89 | -0,14 (7,517) |
| | ≥ 2.000.000 | 18 | 80,19 | 80,00 | -0,19 (14,718) | 20 | 80,83 | 81,33 | 0,50 (14,338) |
| Self-Reporter^b | | | | | | | | | |
| Baseline | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 14 | - | 80,71 | - | 14 | - | 80,71 | - |
| | ≥ 15 | 0 | - | - | - | 0 | - | - | - |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 6 | - | 82,50 | - | 6 | - | 82,50 | - |
| | > 1 | 8 | - | 79,38 | - | 8 | - | 79,38 | - |
| Geografische Region | Europa | 8 | - | 80,00 | - | 8 | - | 80,00 | - |
| | Nicht-Europa | 6 | - | 81,67 | - | 6 | - | 81,67 | - |

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

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal- kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|---|-----------------------|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|-------------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| Geschlecht | Männlich | 8 | - | 78,13 | - | 8 | - | 78,13 | - |
| | Weiblich | 6 | - | 84,17 | - | 6 | - | 84,17 | - |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 8 | - | 83,75 | - | 8 | - | 83,75 | - |
| | ≥ 2.000.000 | 6 | - | 76,67 | - | 6 | - | 76,67 | - |
| Veränderung bis EOT | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 11 | 79,24 | 82,12 | 2,88 (10,195) | 11 | 79,24 | 82,12 | 2,88 (10,195) |
| | ≥ 15 | 1 | 46,67 | 53,33 | 6,67 (NA) | 1 | 46,67 | 53,33 | 6,67 (NA) |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 5 | 71,67 | 76,00 | 4,33 (6,412) | 5 | 71,67 | 76,00 | 4,33 (6,412) |
| | > 1 | 7 | 80,00 | 82,38 | 2,38 (12,090) | 7 | 80,00 | 82,38 | 2,38 (12,090) |
| Geografische Region | Europa | 4 | 77,92 | 85,83 | 7,92 (8,962) | 4 | 77,92 | 85,83 | 7,92 (8,962) |
| | Nicht-Europa | 8 | 75,83 | 76,67 | 0,83 (9,840) | 8 | 75,83 | 76,67 | 0,83 (9,840) |
| Geschlecht | Männlich | 7 | 70,95 | 75,00 | 4,05 (12,392) | 7 | 70,95 | 75,00 | 4,05 (12,392) |
| | Weiblich | 5 | 84,33 | 86,33 | 2,00 (5,452) | 5 | 84,33 | 86,33 | 2,00 (5,452) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 7 | 76,19 | 79,29 | 3,10 (4,852) | 7 | 76,19 | 79,29 | 3,10 (4,852) |
| | ≥ 2.000.000 | 5 | 77,00 | 80,33 | 3,33 (15,092) | 5 | 77,00 | 80,33 | 3,33 (15,092) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 8 | 78,96 | 78,13 | -0,83 (13,393) | 8 | 78,96 | 78,13 | -0,83 (13,393) |
| | ≥ 15 | 0 | 78,96 | - | - | 0 | 78,96 | - | - |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 4 | 78,75 | 77,50 | -1,25 (15,892) | 4 | 78,75 | 77,50 | -1,25 (15,892) |
| | > 1 | 4 | 79,17 | 78,75 | -0,42 (12,865) | 4 | 79,17 | 78,75 | -0,42 (12,865) |
| Geografische Region | Europa | 1 | 68,33 | 75,00 | 6,67 (NA) | 1 | 68,33 | 75,00 | 6,67 (NA) |
| | Nicht-Europa | 7 | 80,48 | 78,57 | -1,90 (14,091) | 7 | 80,48 | 78,57 | -1,90 (14,091) |

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

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal- kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|-------------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| Geschlecht | Männlich | 4 | 72,50 | 73,75 | 1,25 (13,359) | 4 | 72,50 | 73,75 | 1,25 (13,359) |
| | Weiblich | 4 | 85,42 | 82,50 | -2,92 (15,115) | 4 | 85,42 | 82,50 | -2,92 (15,115) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 4 | 83,33 | 90,00 | 6,67 (4,907) | 4 | 83,33 | 90,00 | 6,67 (4,907) |
| | ≥ 2.000.000 | 4 | 74,58 | 66,25 | -8,33 (15,635) | 4 | 74,58 | 66,25 | -8,33 (15,635) |
| Proxy-Reporter^c | | | | | | | | | |
| Baseline | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 9 | - | 78,70 | - | 12 | - | 81,81 | - |
| | ≥ 15 | 16 | - | 78,75 | - | 20 | - | 77,92 | - |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 19 | - | 78,51 | - | 23 | - | 78,04 | - |
| | > 1 | 6 | - | 79,44 | - | 9 | - | 82,78 | - |
| Geografische Region | Europa | 9 | - | 74,07 | - | 12 | - | 72,50 | - |
| | Nicht-Europa | 16 | - | 81,35 | - | 20 | - | 83,50 | - |
| Geschlecht | Männlich | 10 | - | 86,50 | - | 13 | - | 84,74 | - |
| | Weiblich | 15 | - | 73,56 | - | 19 | - | 75,70 | - |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 11 | - | 75,30 | - | 16 | - | 76,67 | - |
| | ≥ 2.000.000 | 14 | - | 81,43 | - | 16 | - | 82,08 | - |
| Veränderung bis EOT | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 10 | 81,33 | 86,50 | 5,17 (10,670) | 13 | 83,59 | 87,69 | 4,10 (9,468) |
| | ≥ 15 | 15 | 80,89 | 80,50 | -0,39 (9,144) | 19 | 79,56 | 80,39 | 0,83 (8,945) |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 18 | 81,94 | 81,81 | -0,14 (8,949) | 22 | 80,83 | 81,86 | 1,02 (8,781) |
| | > 1 | 7 | 78,81 | 85,71 | 6,90 (11,321) | 10 | 82,00 | 86,67 | 4,67 (9,932) |

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

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal- kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|---|-----------------------|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|-------------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| Geografische Region | Europa | 11 | 76,52 | 76,89 | 0,38 (12,557) | 14 | 74,64 | 75,89 | 1,25 (11,569) |
| | Nicht-Europa | 14 | 84,64 | 87,62 | 2,98 (7,657) | 18 | 86,30 | 89,17 | 2,87 (7,020) |
| Geschlecht | Männlich | 11 | 90,30 | 90,45 | 0,15 (7,798) | 14 | 87,86 | 88,57 | 0,71 (7,359) |
| | Weiblich | 14 | 73,81 | 76,96 | 3,15 (11,492) | 18 | 76,02 | 79,31 | 3,29 (10,410) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 10 | 81,17 | 84,00 | 2,83 (9,688) | 15 | 80,67 | 83,44 | 2,78 (8,420) |
| | ≥ 2.000.000 | 15 | 81,00 | 82,17 | 1,17 (10,417) | 17 | 81,67 | 83,28 | 1,62 (9,985) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 13 | 80,77 | 80,51 | -0,26 (11,996) | 16 | 82,71 | 82,50 | -0,21 (10,799) |
| | ≥ 15 | 16 | 78,75 | 79,58 | 0,83 (11,139) | 20 | 77,92 | 78,75 | 0,83 (10,727) |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 21 | 79,60 | 79,76 | 0,16 (11,760) | 25 | 79,00 | 79,73 | 0,73 (11,181) |
| | > 1 | 8 | 79,79 | 80,63 | 0,83 (10,874) | 11 | 82,42 | 81,97 | -0,45 (9,664) |
| Geografische Region | Europa | 14 | 77,26 | 79,29 | 2,02 (15,165) | 17 | 75,59 | 76,47 | 0,88 (14,020) |
| | Nicht-Europa | 15 | 81,89 | 80,67 | -1,22 (6,155) | 19 | 84,04 | 83,95 | -0,09 (6,631) |
| Geschlecht | Männlich | 12 | 86,94 | 85,83 | -1,11 (6,487) | 15 | 85,33 | 85,00 | -0,33 (7,617) |
| | Weiblich | 17 | 74,51 | 75,88 | 1,37 (13,897) | 21 | 76,27 | 77,14 | 0,87 (12,490) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 15 | 77,67 | 76,33 | -1,33 (8,023) | 20 | 78,17 | 76,67 | -1,50 (7,273) |
| | ≥ 2.000.000 | 14 | 81,79 | 83,93 | 2,14 (14,164) | 16 | 82,40 | 85,10 | 2,71 (13,620) |
| Self-Reporter (Sensitivitätsanalyse)^d | | | | | | | | | |
| Baseline | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 14 | - | 80,71 | - | 14 | - | 80,71 | - |
| | ≥ 15 | 0 | - | - | - | 0 | - | - | - |

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

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal- kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|---|-----------------------|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|-------------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 6 | - | 82,50 | - | 6 | - | 82,50 | - |
| | > 1 | 8 | - | 79,38 | - | 8 | - | 79,38 | - |
| Geografische Region | Europa | 8 | - | 80,00 | - | 8 | - | 80,00 | - |
| | Nicht-Europa | 6 | - | 81,67 | - | 6 | - | 81,67 | - |
| Geschlecht | Männlich | 8 | - | 78,13 | - | 8 | - | 78,13 | - |
| | Weiblich | 6 | - | 84,17 | - | 6 | - | 84,17 | - |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 8 | - | 83,75 | - | 8 | - | 83,75 | - |
| | ≥ 2.000.000 | 6 | - | 76,67 | - | 6 | - | 76,67 | - |
| Veränderung bis EOT | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 10 | 80,17 | 83,50 | 3,33 (10,628) | 10 | 80,17 | 83,50 | 3,33 (10,628) |
| | ≥ 15 | 0 | 80,17 | - | - | 0 | 80,17 | - | - |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 3 | 80,56 | 86,11 | 5,56 (7,698) | 3 | 80,56 | 86,11 | 5,56 (7,698) |
| | > 1 | 7 | 80,00 | 82,38 | 2,38 (12,090) | 7 | 80,00 | 82,38 | 2,38 (12,090) |
| Geografische Region | Europa | 4 | 77,92 | 85,83 | 7,92 (8,962) | 4 | 77,92 | 85,83 | 7,92 (8,962) |
| | Nicht-Europa | 6 | 81,67 | 81,94 | 0,28 (11,275) | 6 | 81,67 | 81,94 | 0,28 (11,275) |
| Geschlecht | Männlich | 6 | 75,00 | 78,61 | 3,61 (13,516) | 6 | 75,00 | 78,61 | 3,61 (13,516) |
| | Weiblich | 4 | 87,92 | 90,83 | 2,92 (5,833) | 4 | 87,92 | 90,83 | 2,92 (5,833) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 5 | 83,33 | 86,67 | 3,33 (5,137) | 5 | 83,33 | 86,67 | 3,33 (5,137) |
| | ≥ 2.000.000 | 5 | 77,00 | 80,33 | 3,33 (15,092) | 5 | 77,00 | 80,33 | 3,33 (15,092) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 7 | 79,76 | 82,38 | 2,62 (9,900) | 7 | 79,76 | 82,38 | 2,62 (9,900) |
| | ≥ 15 | 0 | 79,76 | - | - | 0 | 79,76 | - | - |

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

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal- kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|----------------------|-----------------------|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|-------------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 3 | 80,56 | 87,22 | 6,67 (1,667) | 3 | 80,56 | 87,22 | 6,67 (1,667) |
| | > 1 | 4 | 79,17 | 78,75 | -0,42 (12,865) | 4 | 79,17 | 78,75 | -0,42 (12,865) |
| Geografische Region | Europa | 1 | 68,33 | 75,00 | 6,67 (NA) | 1 | 68,33 | 75,00 | 6,67 (NA) |
| | Nicht-Europa | 6 | 81,67 | 83,61 | 1,94 (10,668) | 6 | 81,67 | 83,61 | 1,94 (10,668) |
| Geschlecht | Männlich | 4 | 72,50 | 73,75 | 1,25 (13,359) | 4 | 72,50 | 73,75 | 1,25 (13,359) |
| | Weiblich | 3 | 89,44 | 93,89 | 4,44 (4,194) | 3 | 89,44 | 93,89 | 4,44 (4,194) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 4 | 83,33 | 90,00 | 6,67 (4,907) | 4 | 83,33 | 90,00 | 6,67 (4,907) |
| | ≥ 2.000.000 | 3 | 75,00 | 72,22 | -2,78 (13,472) | 3 | 75,00 | 72,22 | -2,78 (13,472) |

Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; EOT: Behandlungsende; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; MW: Mittelwert, N: Anzahl Patienten in der Analyse; Na. Nicht zutreffend; SD: Standardabweichung; RNA: Ribonukleinsäure

a: In dieser Spalte werden die Baseline Daten für die Patienten ausgewiesen, die über Daten zum jeweiligen Nachverfolgszeitpunkt verfügten. Die Berechnung erfolgte unabhängig davon, ob die Beantwortung des Fragebogens durch den Patienten selbst oder durch einen Vertreter erfolgte.

b: Es wurden alle Self-Reporter zu EOT bzw. Nachbehandlungswoche 12 berücksichtigt, unabhängig davon, ob diese den Fragebogen zu Baseline selbst oder durch einen Vertreter beantwortet haben.

c: Es wurden alle Proxy-Reporter zu EOT bzw. Nachbehandlungswoche 12 berücksichtigt, unabhängig davon, ob diese den Fragebogen zu Baseline selbst oder durch einen Vertreter beantwortet haben.

d: Nur die Patienten wurden berücksichtigt, die sowohl zum Nachverfolgszeitpunkt als auch zu Baseline den Fragebogen selbst beantwortet haben.

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

Tabelle 4-58: Ergebnisse für emotionale Funktionsfähigkeit (Subgruppen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal- kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|----------------------------|-----------------------|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|-------------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| Overall | | | | | | | | | |
| Baseline | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 23 | - | 80,65 | - | 26 | - | 81,35 | - |
| | ≥ 15 | 16 | - | 79,38 | - | 20 | - | 79,00 | - |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 25 | - | 80,40 | - | 29 | - | 79,31 | - |
| | > 1 | 14 | - | 79,64 | - | 17 | - | 82,06 | - |
| Geografische Region | Europa | 17 | - | 75,29 | - | 20 | - | 74,00 | - |
| | Nicht-Europa | 22 | - | 83,86 | - | 26 | - | 85,19 | - |
| Geschlecht | Männlich | 18 | - | 84,72 | - | 21 | - | 84,52 | - |
| | Weiblich | 21 | - | 76,19 | - | 25 | - | 76,80 | - |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 19 | - | 82,37 | - | 24 | - | 81,46 | - |
| | ≥ 2.000.000 | 20 | - | 78,00 | - | 22 | - | 79,09 | - |
| Veränderung bis EOT | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 21 | 81,19 | 83,81 | 2,62 (11,469) | 24 | 81,88 | 85,00 | 3,13 (10,916) |
| | ≥ 15 | 16 | 79,38 | 77,42 | -1,95 (13,548) | 20 | 79,00 | 79,94 | 0,94 (15,384) |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 23 | 80,87 | 81,25 | 0,38 (11,795) | 27 | 79,63 | 82,18 | 2,55 (13,429) |
| | > 1 | 14 | 79,64 | 80,71 | 1,07 (13,892) | 17 | 82,06 | 83,53 | 1,47 (12,719) |
| Geografische Region | Europa | 15 | 75,33 | 76,25 | 0,92 (14,944) | 18 | 73,89 | 77,99 | 4,10 (16,515) |
| | Nicht-Europa | 22 | 83,86 | 84,32 | 0,45 (10,791) | 26 | 85,19 | 85,96 | 0,77 (10,069) |

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

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal- kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|---|-----------------------|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|-------------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| Geschlecht | Männlich | 18 | 84,72 | 84,17 | -0,56 (11,100) | 21 | 84,52 | 85,00 | 0,48 (10,713) |
| | Weiblich | 19 | 76,32 | 78,09 | 1,78 (13,802) | 23 | 76,96 | 80,60 | 3,64 (14,900) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 17 | 83,24 | 83,24 | 0,00 (8,839) | 22 | 82,05 | 85,23 | 3,18 (11,807) |
| | ≥ 2.000.000 | 20 | 78,00 | 79,19 | 1,19 (15,063) | 22 | 79,09 | 80,17 | 1,08 (14,332) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 21 | 80,71 | 80,95 | 0,24 (15,928) | 24 | 81,46 | 82,08 | 0,63 (14,914) |
| | ≥ 15 | 16 | 79,38 | 77,81 | -1,56 (12,612) | 20 | 79,00 | 77,25 | -1,75 (13,502) |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 25 | 80,40 | 79,00 | -1,40 (11,860) | 29 | 79,31 | 79,14 | -0,17 (11,455) |
| | > 1 | 12 | 79,58 | 80,83 | 1,25 (19,203) | 15 | 82,33 | 81,33 | -1,00 (18,822) |
| Geografische Region | Europa | 15 | 74,67 | 78,00 | 3,33 (17,694) | 18 | 73,33 | 75,28 | 1,94 (17,998) |
| | Nicht-Europa | 22 | 83,86 | 80,68 | -3,18 (11,396) | 26 | 85,19 | 83,08 | -2,12 (10,879) |
| Geschlecht | Männlich | 16 | 85,31 | 84,38 | -0,94 (12,412) | 19 | 85,00 | 83,42 | -1,58 (13,545) |
| | Weiblich | 21 | 76,19 | 75,95 | -0,24 (16,084) | 25 | 76,80 | 77,20 | 0,40 (14,855) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 19 | 82,37 | 79,21 | -3,16 (8,852) | 24 | 81,46 | 78,54 | -2,92 (10,312) |
| | ≥ 2.000.000 | 18 | 77,78 | 80,00 | 2,22 (18,489) | 20 | 79,00 | 81,50 | 2,50 (17,584) |
| Self-Reporter^b | | | | | | | | | |
| Baseline | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 14 | - | 82,14 | - | 14 | - | 82,14 | - |
| | ≥ 15 | 0 | - | - | - | 0 | - | - | - |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 6 | - | 85,00 | - | 6 | - | 85,00 | - |
| | > 1 | 8 | - | 80,00 | - | 8 | - | 80,00 | - |

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

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal- kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|---|-----------------------|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|-------------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| Geografische Region | Europa | 8 | - | 79,38 | - | 8 | - | 79,38 | - |
| | Nicht-Europa | 6 | - | 85,83 | - | 6 | - | 85,83 | - |
| Geschlecht | Männlich | 8 | - | 81,25 | - | 8 | - | 81,25 | - |
| | Weiblich | 6 | - | 83,33 | - | 6 | - | 83,33 | - |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 8 | - | 86,25 | - | 8 | - | 86,25 | - |
| | ≥ 2.000.000 | 6 | - | 76,67 | - | 6 | - | 76,67 | - |
| Veränderung bis EOT | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 11 | 82,27 | 83,18 | 0,91 (13,751) | 11 | 82,27 | 83,18 | 0,91 (13,751) |
| | ≥ 15 | 1 | 50,00 | 60,00 | 10,00 (NA) | 1 | 50,00 | 60,00 | 10,00 (NA) |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 5 | 78,00 | 79,00 | 1,00 (8,944) | 5 | 78,00 | 79,00 | 1,00 (8,944) |
| | > 1 | 7 | 80,71 | 82,86 | 2,14 (16,547) | 7 | 80,71 | 82,86 | 2,14 (16,547) |
| Geografische Region | Europa | 4 | 77,50 | 85,00 | 7,50 (14,434) | 4 | 77,50 | 85,00 | 7,50 (14,434) |
| | Nicht-Europa | 8 | 80,63 | 79,38 | -1,25 (12,748) | 8 | 80,63 | 79,38 | -1,25 (12,748) |
| Geschlecht | Männlich | 7 | 75,00 | 75,71 | 0,71 (17,423) | 7 | 75,00 | 75,71 | 0,71 (17,423) |
| | Weiblich | 5 | 86,00 | 89,00 | 3,00 (5,701) | 5 | 86,00 | 89,00 | 3,00 (5,701) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 7 | 81,43 | 82,86 | 1,43 (7,480) | 7 | 81,43 | 82,86 | 1,43 (7,480) |
| | ≥ 2.000.000 | 5 | 77,00 | 79,00 | 2,00 (20,187) | 5 | 77,00 | 79,00 | 2,00 (20,187) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 8 | 80,63 | 80,63 | 0,00 (14,392) | 8 | 80,63 | 80,63 | 0,00 (14,392) |
| | ≥ 15 | 0 | 80,63 | - | - | 0 | 80,63 | - | - |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 4 | 80,00 | 81,25 | 1,25 (6,292) | 4 | 80,00 | 81,25 | 1,25 (6,292) |
| | > 1 | 4 | 81,25 | 80,00 | -1,25 (20,966) | 4 | 81,25 | 80,00 | -1,25 (20,966) |

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

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal- kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|-------------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| Geografische Region | Europa | 1 | 70,00 | 80,00 | 10,00 (NA) | 1 | 70,00 | 80,00 | 10,00 (NA) |
| | Nicht-Europa | 7 | 82,14 | 80,71 | -1,43 (14,920) | 7 | 82,14 | 80,71 | -1,43 (14,920) |
| Geschlecht | Männlich | 4 | 80,00 | 76,25 | -3,75 (17,970) | 4 | 80,00 | 76,25 | -3,75 (17,970) |
| | Weiblich | 4 | 81,25 | 85,00 | 3,75 (11,087) | 4 | 81,25 | 85,00 | 3,75 (11,087) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 4 | 88,75 | 92,50 | 3,75 (4,787) | 4 | 88,75 | 92,50 | 3,75 (4,787) |
| | ≥ 2.000.000 | 4 | 72,50 | 68,75 | -3,75 (20,565) | 4 | 72,50 | 68,75 | -3,75 (20,565) |
| Proxy-Reporter^c | | | | | | | | | |
| Baseline | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 9 | - | 78,33 | - | 12 | - | 80,42 | - |
| | ≥ 15 | 16 | - | 79,38 | - | 20 | - | 79,00 | - |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 19 | - | 78,95 | - | 23 | - | 77,83 | - |
| | > 1 | 6 | - | 79,17 | - | 9 | - | 83,89 | - |
| Geografische Region | Europa | 9 | - | 71,67 | - | 12 | - | 70,42 | - |
| | Nicht-Europa | 16 | - | 83,13 | - | 20 | - | 85,00 | - |
| Geschlecht | Männlich | 10 | - | 87,50 | - | 13 | - | 86,54 | - |
| | Weiblich | 15 | - | 73,33 | - | 19 | - | 74,74 | - |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 11 | - | 79,55 | - | 16 | - | 79,06 | - |
| | ≥ 2.000.000 | 14 | - | 78,57 | - | 16 | - | 80,00 | - |
| Veränderung bis EOT | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 10 | 80,00 | 84,50 | 4,50 (8,644) | 13 | 81,54 | 86,54 | 5,00 (7,906) |
| | ≥ 15 | 15 | 81,33 | 78,58 | -2,75 (13,629) | 19 | 80,53 | 80,99 | 0,46 (15,653) |

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

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal- kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|---|-----------------------|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|-------------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 18 | 81,67 | 81,88 | 0,21 (12,692) | 22 | 80,00 | 82,90 | 2,90 (14,400) |
| | > 1 | 7 | 78,57 | 78,57 | 0,00 (11,902) | 10 | 83,00 | 84,00 | 1,00 (10,220) |
| Geografische Region | Europa | 11 | 74,55 | 73,07 | -1,48 (15,050) | 14 | 72,86 | 75,98 | 3,13 (17,436) |
| | Nicht-Europa | 14 | 85,71 | 87,14 | 1,43 (9,889) | 18 | 87,22 | 88,89 | 1,67 (8,911) |
| Geschlecht | Männlich | 11 | 90,91 | 89,55 | -1,36 (5,045) | 14 | 89,29 | 89,64 | 0,36 (6,033) |
| | Weiblich | 14 | 72,86 | 74,20 | 1,34 (15,906) | 18 | 74,44 | 78,26 | 3,82 (16,718) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 10 | 84,50 | 83,50 | -1,00 (9,944) | 15 | 82,33 | 86,33 | 4,00 (13,522) |
| | ≥ 2.000.000 | 15 | 78,33 | 79,25 | 0,92 (13,827) | 17 | 79,71 | 80,51 | 0,81 (12,937) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 13 | 80,77 | 81,15 | 0,38 (17,376) | 16 | 81,88 | 82,81 | 0,94 (15,622) |
| | ≥ 15 | 16 | 79,38 | 77,81 | -1,56 (12,612) | 20 | 79,00 | 77,25 | -1,75 (13,502) |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 21 | 80,48 | 78,57 | -1,90 (12,696) | 25 | 79,20 | 78,80 | -0,40 (12,155) |
| | > 1 | 8 | 78,75 | 81,25 | 2,50 (19,640) | 11 | 82,73 | 81,82 | -0,91 (19,081) |
| Geografische Region | Europa | 14 | 75,00 | 77,86 | 2,86 (18,262) | 17 | 73,53 | 75,00 | 1,47 (18,436) |
| | Nicht-Europa | 15 | 84,67 | 80,67 | -4,00 (9,856) | 19 | 86,32 | 83,95 | -2,37 (9,482) |
| Geschlecht | Männlich | 12 | 87,08 | 87,08 | 0,00 (10,871) | 15 | 86,33 | 85,33 | -1,00 (12,845) |
| | Weiblich | 17 | 75,00 | 73,82 | -1,18 (17,187) | 21 | 75,95 | 75,71 | -0,24 (15,611) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 15 | 80,67 | 75,67 | -5,00 (8,864) | 20 | 80,00 | 75,75 | -4,25 (10,672) |
| | ≥ 2.000.000 | 14 | 79,29 | 83,21 | 3,93 (18,311) | 16 | 80,63 | 84,69 | 4,06 (17,148) |

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

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal- kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|---|-----------------------|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|-------------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| Self-Reporter (Sensitivitätsanalyse)^d | | | | | | | | | |
| Baseline | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 14 | - | 82,14 | - | 14 | - | 82,14 | - |
| | ≥ 15 | 0 | - | - | - | 0 | - | - | - |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 6 | - | 85,00 | - | 6 | - | 85,00 | - |
| | > 1 | 8 | - | 80,00 | - | 8 | - | 80,00 | - |
| Geografische Region | Europa | 8 | - | 79,38 | - | 8 | - | 79,38 | - |
| | Nicht-Europa | 6 | - | 85,83 | - | 6 | - | 85,83 | - |
| Geschlecht | Männlich | 8 | - | 81,25 | - | 8 | - | 81,25 | - |
| | Weiblich | 6 | - | 83,33 | - | 6 | - | 83,33 | - |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 8 | - | 86,25 | - | 8 | - | 86,25 | - |
| | ≥ 2.000.000 | 6 | - | 76,67 | - | 6 | - | 76,67 | - |
| Veränderung bis EOT | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 10 | 82,50 | 84,00 | 1,50 (14,347) | 10 | 82,50 | 84,00 | 1,50 (14,347) |
| | ≥ 15 | 0 | 82,50 | - | - | 0 | 82,50 | - | - |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 3 | 86,67 | 86,67 | 0,00 (10,000) | 3 | 86,67 | 86,67 | 0,00 (10,000) |
| | > 1 | 7 | 80,71 | 82,86 | 2,14 (16,547) | 7 | 80,71 | 82,86 | 2,14 (16,547) |
| Geografische Region | Europa | 4 | 77,50 | 85,00 | 7,50 (14,434) | 4 | 77,50 | 85,00 | 7,50 (14,434) |
| | Nicht-Europa | 6 | 85,83 | 83,33 | -2,50 (14,053) | 6 | 85,83 | 83,33 | -2,50 (14,053) |
| Geschlecht | Männlich | 6 | 79,17 | 78,33 | -0,83 (18,552) | 6 | 79,17 | 78,33 | -0,83 (18,552) |
| | Weiblich | 4 | 87,50 | 92,50 | 5,00 (4,082) | 4 | 87,50 | 92,50 | 5,00 (4,082) |

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

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal- kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|---|-----------------------|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|-------------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 5 | 88,00 | 89,00 | 1,00 (7,416) | 5 | 88,00 | 89,00 | 1,00 (7,416) |
| | ≥ 2.000.000 | 5 | 77,00 | 79,00 | 2,00 (20,187) | 5 | 77,00 | 79,00 | 2,00 (20,187) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 7 | 83,57 | 84,29 | 0,71 (15,392) | 7 | 83,57 | 84,29 | 0,71 (15,392) |
| | ≥ 15 | 0 | 83,57 | - | - | 0 | 83,57 | - | - |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 3 | 86,67 | 90,00 | 3,33 (5,774) | 3 | 86,67 | 90,00 | 3,33 (5,774) |
| | > 1 | 4 | 81,25 | 80,00 | -1,25 (20,966) | 4 | 81,25 | 80,00 | -1,25 (20,966) |
| Geografische Region | Europa | 1 | 70,00 | 80,00 | 10,00 (NA) | 1 | 70,00 | 80,00 | 10,00 (NA) |
| | Nicht-Europa | 6 | 85,83 | 85,00 | -0,83 (16,253) | 6 | 85,83 | 85,00 | -0,83 (16,253) |
| Geschlecht | Männlich | 4 | 80,00 | 76,25 | -3,75 (17,970) | 4 | 80,00 | 76,25 | -3,75 (17,970) |
| | Weiblich | 3 | 88,33 | 95,00 | 6,67 (11,547) | 3 | 88,33 | 95,00 | 6,67 (11,547) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 4 | 88,75 | 92,50 | 3,75 (4,787) | 4 | 88,75 | 92,50 | 3,75 (4,787) |
| | ≥ 2.000.000 | 3 | 76,67 | 73,33 | -3,33 (25,166) | 3 | 76,67 | 73,33 | -3,33 (25,166) |

Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; MW: Mittelwert, N: Anzahl Patienten in der Analyse; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung

a: In dieser Spalte werden die Baseline Daten für die Patienten ausgewiesen, die über Daten zum jeweiligen Nachverfolgszeitpunkt verfügten. Die Berechnung erfolgte unabhängig davon, ob die Beantwortung des Fragebogens durch den Patienten selbst oder durch einen Vertreter erfolgte.

b: Es wurden alle Self-Reporter zu EOT bzw. Nachbehandlungswoche 12 berücksichtigt, unabhängig davon, ob diese den Fragebogen zu Baseline selbst oder durch einen Vertreter beantwortet haben.

c: Es wurden alle Proxy-Reporter zu EOT bzw. Nachbehandlungswoche 12 berücksichtigt, unabhängig davon, ob diese den Fragebogen zu Baseline selbst oder durch einen Vertreter beantwortet haben.

d: Nur die Patienten wurden berücksichtigt, die sowohl zum Nachverfolgszeitpunkt als auch zu Baseline den Fragebogen selbst beantwortet haben.

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

Tabelle 4-59: Ergebnisse für soziale Funktionsfähigkeit (Subgruppen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal-kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|----------------------------|-------------------|-----------|--------------------------|---------|---------------------|--------|--------------------------|---------|----------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| Overall | | | | | | | | | |
| Baseline | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 23 | - | 90,22 | - | 26 | - | 91,35 | - |
| | ≥ 15 | 16 | - | 87,81 | - | 20 | - | 87,75 | - |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 25 | - | 88,80 | - | 29 | - | 89,31 | - |
| | > 1 | 14 | - | 90,00 | - | 17 | - | 90,59 | - |
| Geografische Region | Europa | 17 | - | 90,88 | - | 20 | - | 91,00 | - |
| | Nicht-Europa | 22 | - | 87,95 | - | 26 | - | 88,85 | - |
| Geschlecht | Männlich | 18 | - | 88,89 | - | 21 | - | 88,33 | - |
| | Weiblich | 21 | - | 89,52 | - | 25 | - | 91,00 | - |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 19 | - | 87,11 | - | 24 | - | 88,75 | - |
| | ≥ 2.000.000 | 20 | - | 91,25 | - | 22 | - | 90,91 | - |
| Veränderung bis EOT | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 21 | 90,24 | 91,43 | 1,19 (11,716) | 24 | 91,46 | 92,50 | 1,04 (10,933) |
| | ≥ 15 | 16 | 87,81 | 88,13 | 0,31 (11,470) | 20 | 87,75 | 89,75 | 2,00 (11,286) |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 23 | 88,70 | 88,48 | -0,22 (10,921) | 27 | 89,26 | 89,63 | 0,37 (10,277) |
| | > 1 | 14 | 90,00 | 92,50 | 2,50 (12,519) | 17 | 90,59 | 93,82 | 3,24 (12,112) |
| Geografische Region | Europa | 15 | 91,00 | 92,00 | 1,00 (11,982) | 18 | 91,11 | 93,33 | 2,22 (11,785) |
| | Nicht-Europa | 22 | 87,95 | 88,64 | 0,68 (11,370) | 26 | 88,85 | 89,81 | 0,96 (10,585) |
| Geschlecht | Männlich | 18 | 88,89 | 90,28 | 1,39 (10,262) | 21 | 88,33 | 90,95 | 2,62 (10,443) |
| | Weiblich | 19 | 89,47 | 89,74 | 0,26 (12,745) | 23 | 91,09 | 91,52 | 0,43 (11,571) |

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

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal- kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|---|-----------------------|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|-------------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 17 | 86,76 | 91,47 | 4,71 (8,745) | 22 | 88,64 | 93,41 | 4,77 (8,519) |
| | ≥ 2.000.000 | 20 | 91,25 | 88,75 | -2,50 (12,618) | 22 | 90,91 | 89,09 | -1,82 (12,300) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 21 | 90,24 | 86,43 | -3,81 (13,220) | 24 | 91,46 | 88,13 | -3,33 (12,394) |
| | ≥ 15 | 16 | 87,81 | 89,06 | 1,25 (18,303) | 20 | 87,75 | 89,50 | 1,75 (17,035) |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 25 | 88,80 | 87,40 | -1,40 (16,741) | 29 | 89,31 | 88,45 | -0,86 (16,095) |
| | > 1 | 12 | 90,00 | 87,92 | -2,08 (13,561) | 15 | 90,67 | 89,33 | -1,33 (12,169) |
| Geografische Region | Europa | 15 | 91,00 | 90,33 | -0,67 (19,167) | 18 | 91,11 | 90,28 | -0,83 (17,594) |
| | Nicht-Europa | 22 | 87,95 | 85,68 | -2,27 (13,068) | 26 | 88,85 | 87,69 | -1,15 (12,752) |
| Geschlecht | Männlich | 16 | 88,75 | 87,50 | -1,25 (12,583) | 19 | 88,16 | 88,42 | 0,26 (12,525) |
| | Weiblich | 21 | 89,52 | 87,62 | -1,90 (17,852) | 25 | 91,00 | 89,00 | -2,00 (16,394) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 19 | 87,11 | 86,58 | -0,53 (12,790) | 24 | 88,75 | 88,13 | -0,63 (11,545) |
| | ≥ 2.000.000 | 18 | 91,39 | 88,61 | -2,78 (18,409) | 20 | 91,00 | 89,50 | -1,50 (18,144) |
| Self-Reporter^b | | | | | | | | | |
| Baseline | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 14 | - | 91,43 | - | 14 | - | 91,43 | - |
| | ≥ 15 | 0 | - | - | - | 0 | - | - | - |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 6 | - | 94,17 | - | 6 | - | 94,17 | - |
| | > 1 | 8 | - | 89,38 | - | 8 | - | 89,38 | - |
| Geografische Region | Europa | 8 | - | 93,13 | - | 8 | - | 93,13 | - |
| | Nicht-Europa | 6 | - | 89,17 | - | 6 | - | 89,17 | - |

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

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal- kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|---|-----------------------|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|-------------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| Geschlecht | Männlich | 8 | - | 88,75 | - | 8 | - | 88,75 | - |
| | Weiblich | 6 | - | 95,00 | - | 6 | - | 95,00 | - |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 8 | - | 93,13 | - | 8 | - | 93,13 | - |
| | ≥ 2.000.000 | 6 | - | 89,17 | - | 6 | - | 89,17 | - |
| Veränderung bis EOT | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 11 | 90,00 | 88,64 | -1,36 (10,745) | 11 | 90,00 | 88,64 | -1,36 (10,745) |
| | ≥ 15 | 1 | 40,00 | 50,00 | 10,00 (NA) | 1 | 40,00 | 50,00 | 10,00 (NA) |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 5 | 80,00 | 82,00 | 2,00 (4,472) | 5 | 80,00 | 82,00 | 2,00 (4,472) |
| | > 1 | 7 | 90,00 | 87,86 | -2,14 (13,801) | 7 | 90,00 | 87,86 | -2,14 (13,801) |
| Geografische Region | Europa | 4 | 95,00 | 96,25 | 1,25 (2,500) | 4 | 95,00 | 96,25 | 1,25 (2,500) |
| | Nicht-Europa | 8 | 81,25 | 80,00 | -1,25 (13,296) | 8 | 81,25 | 80,00 | -1,25 (13,296) |
| Geschlecht | Männlich | 7 | 80,71 | 80,71 | 0,00 (14,434) | 7 | 80,71 | 80,71 | 0,00 (14,434) |
| | Weiblich | 5 | 93,00 | 92,00 | -1,00 (2,236) | 5 | 93,00 | 92,00 | -1,00 (2,236) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 7 | 82,86 | 86,43 | 3,57 (6,268) | 7 | 82,86 | 86,43 | 3,57 (6,268) |
| | ≥ 2.000.000 | 5 | 90,00 | 84,00 | -6,00 (13,874) | 5 | 90,00 | 84,00 | -6,00 (13,874) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 8 | 87,50 | 84,38 | -3,13 (15,338) | 8 | 87,50 | 84,38 | -3,13 (15,338) |
| | ≥ 15 | 0 | 87,50 | - | - | 0 | 87,50 | - | - |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 4 | 91,25 | 86,25 | -5,00 (10,000) | 4 | 91,25 | 86,25 | -5,00 (10,000) |
| | > 1 | 4 | 83,75 | 82,50 | -1,25 (20,966) | 4 | 83,75 | 82,50 | -1,25 (20,966) |
| Geografische Region | Europa | 1 | 85,00 | 85,00 | 0,00 (NA) | 1 | 85,00 | 85,00 | 0,00 (NA) |
| | Nicht-Europa | 7 | 87,86 | 84,29 | -3,57 (16,511) | 7 | 87,86 | 84,29 | -3,57 (16,511) |

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

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal- kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|-------------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| Geschlecht | Männlich | 4 | 82,50 | 80,00 | -2,50 (20,616) | 4 | 82,50 | 80,00 | -2,50 (20,616) |
| | Weiblich | 4 | 92,50 | 88,75 | -3,75 (11,087) | 4 | 92,50 | 88,75 | -3,75 (11,087) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 4 | 91,25 | 96,25 | 5,00 (10,000) | 4 | 91,25 | 96,25 | 5,00 (10,000) |
| | ≥ 2.000.000 | 4 | 83,75 | 72,50 | -11,25 (16,520) | 4 | 83,75 | 72,50 | -11,25 (16,520) |
| Proxy-Reporter^c | | | | | | | | | |
| Baseline | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 9 | - | 88,33 | - | 12 | - | 91,25 | - |
| | ≥ 15 | 16 | - | 87,81 | - | 20 | - | 87,75 | - |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 19 | - | 87,11 | - | 23 | - | 88,04 | - |
| | > 1 | 6 | - | 90,83 | - | 9 | - | 91,67 | - |
| Geografische Region | Europa | 9 | - | 88,89 | - | 12 | - | 89,58 | - |
| | Nicht-Europa | 16 | - | 87,50 | - | 20 | - | 88,75 | - |
| Geschlecht | Männlich | 10 | - | 89,00 | - | 13 | - | 88,08 | - |
| | Weiblich | 15 | - | 87,33 | - | 19 | - | 89,74 | - |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 11 | - | 82,73 | - | 16 | - | 86,56 | - |
| | ≥ 2.000.000 | 14 | - | 92,14 | - | 16 | - | 91,56 | - |
| Veränderung bis EOT | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 10 | 90,50 | 94,50 | 4,00 (12,649) | 13 | 92,69 | 95,77 | 3,08 (11,094) |
| | ≥ 15 | 15 | 91,00 | 90,67 | -0,33 (11,568) | 19 | 90,26 | 91,84 | 1,58 (11,432) |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 18 | 91,11 | 90,28 | -0,83 (12,157) | 22 | 91,36 | 91,36 | 0,00 (11,233) |
| | > 1 | 7 | 90,00 | 97,14 | 7,14 (9,940) | 10 | 91,00 | 98,00 | 7,00 (9,775) |

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

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal-kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|---|-------------------|-----------|--------------------------|---------|---------------------|--------|--------------------------|---------|----------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| Geografische Region | Europa | 11 | 89,55 | 90,45 | 0,91 (14,110) | 14 | 90,00 | 92,50 | 2,50 (13,409) |
| | Nicht-Europa | 14 | 91,79 | 93,57 | 1,79 (10,489) | 18 | 92,22 | 94,17 | 1,94 (9,415) |
| Geschlecht | Männlich | 11 | 94,09 | 96,36 | 2,27 (7,198) | 14 | 92,14 | 96,07 | 3,93 (8,128) |
| | Weiblich | 14 | 88,21 | 88,93 | 0,71 (14,917) | 18 | 90,56 | 91,39 | 0,83 (13,089) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 10 | 89,50 | 95,00 | 5,50 (10,395) | 15 | 91,33 | 96,67 | 5,33 (9,537) |
| | ≥ 2.000.000 | 15 | 91,67 | 90,33 | -1,33 (12,459) | 17 | 91,18 | 90,59 | -0,59 (11,974) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 13 | 91,92 | 87,69 | -4,23 (12,391) | 16 | 93,44 | 90,00 | -3,44 (11,213) |
| | ≥ 15 | 16 | 87,81 | 89,06 | 1,25 (18,303) | 20 | 87,75 | 89,50 | 1,75 (17,035) |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 21 | 88,33 | 87,62 | -0,71 (17,839) | 25 | 89,00 | 88,80 | -0,20 (16,924) |
| | > 1 | 8 | 93,13 | 90,63 | -2,50 (10,000) | 11 | 93,18 | 91,82 | -1,36 (8,686) |
| Geografische Region | Europa | 14 | 91,43 | 90,71 | -0,71 (19,890) | 17 | 91,47 | 90,59 | -0,88 (18,135) |
| | Nicht-Europa | 15 | 88,00 | 86,33 | -1,67 (11,751) | 19 | 89,21 | 88,95 | -0,26 (11,484) |
| Geschlecht | Männlich | 12 | 90,83 | 90,00 | -0,83 (9,962) | 15 | 89,67 | 90,67 | 1,00 (10,385) |
| | Weiblich | 17 | 88,82 | 87,35 | -1,47 (19,346) | 21 | 90,71 | 89,05 | -1,67 (17,416) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 15 | 86,00 | 84,00 | -2,00 (13,336) | 20 | 88,25 | 86,50 | -1,75 (11,729) |
| | ≥ 2.000.000 | 14 | 93,57 | 93,21 | -0,36 (18,756) | 16 | 92,81 | 93,75 | 0,94 (18,186) |
| Self-Reporter (Sensitivitätsanalyse)^d | | | | | | | | | |
| Baseline | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 14 | - | 91,43 | - | 14 | - | 91,43 | - |
| | ≥ 15 | 0 | - | - | - | 0 | - | - | - |

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

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal- kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|---|-----------------------|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|-------------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 6 | - | 94,17 | - | 6 | - | 94,17 | - |
| | > 1 | 8 | - | 89,38 | - | 8 | - | 89,38 | - |
| Geografische Region | Europa | 8 | - | 93,13 | - | 8 | - | 93,13 | - |
| | Nicht-Europa | 6 | - | 89,17 | - | 6 | - | 89,17 | - |
| Geschlecht | Männlich | 8 | - | 88,75 | - | 8 | - | 88,75 | - |
| | Weiblich | 6 | - | 95,00 | - | 6 | - | 95,00 | - |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 8 | - | 93,13 | - | 8 | - | 93,13 | - |
| | ≥ 2.000.000 | 6 | - | 89,17 | - | 6 | - | 89,17 | - |
| Veränderung bis EOT | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 10 | 91,50 | 90,00 | -1,50 (11,316) | 10 | 91,50 | 90,00 | -1,50 (11,316) |
| | ≥ 15 | 0 | 91,50 | - | - | 0 | 91,50 | - | - |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 3 | 95,00 | 95,00 | 0,00 (0,000) | 3 | 95,00 | 95,00 | 0,00 (0,000) |
| | > 1 | 7 | 90,00 | 87,86 | -2,14 (13,801) | 7 | 90,00 | 87,86 | -2,14 (13,801) |
| Geografische Region | Europa | 4 | 95,00 | 96,25 | 1,25 (2,500) | 4 | 95,00 | 96,25 | 1,25 (2,500) |
| | Nicht-Europa | 6 | 89,17 | 85,83 | -3,33 (14,720) | 6 | 89,17 | 85,83 | -3,33 (14,720) |
| Geschlecht | Männlich | 6 | 87,50 | 85,83 | -1,67 (15,055) | 6 | 87,50 | 85,83 | -1,67 (15,055) |
| | Weiblich | 4 | 97,50 | 96,25 | -1,25 (2,500) | 4 | 97,50 | 96,25 | -1,25 (2,500) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 5 | 93,00 | 96,00 | 3,00 (6,708) | 5 | 93,00 | 96,00 | 3,00 (6,708) |
| | ≥ 2.000.000 | 5 | 90,00 | 84,00 | -6,00 (13,874) | 5 | 90,00 | 84,00 | -6,00 (13,874) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 7 | 88,57 | 87,86 | -0,71 (14,840) | 7 | 88,57 | 87,86 | -0,71 (14,840) |
| | ≥ 15 | 0 | 88,57 | - | - | 0 | 88,57 | - | - |

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

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal- kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|----------------------|-----------------------|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|-------------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 3 | 95,00 | 95,00 | 0,00 (0,000) | 3 | 95,00 | 95,00 | 0,00 (0,000) |
| | > 1 | 4 | 83,75 | 82,50 | -1,25 (20,966) | 4 | 83,75 | 82,50 | -1,25 (20,966) |
| Geografische Region | Europa | 1 | 85,00 | 85,00 | 0,00 (NA) | 1 | 85,00 | 85,00 | 0,00 (NA) |
| | Nicht-Europa | 6 | 89,17 | 88,33 | -0,83 (16,253) | 6 | 89,17 | 88,33 | -0,83 (16,253) |
| Geschlecht | Männlich | 4 | 82,50 | 80,00 | -2,50 (20,616) | 4 | 82,50 | 80,00 | -2,50 (20,616) |
| | Weiblich | 3 | 96,67 | 98,33 | 1,67 (2,887) | 3 | 96,67 | 98,33 | 1,67 (2,887) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 4 | 91,25 | 96,25 | 5,00 (10,000) | 4 | 91,25 | 96,25 | 5,00 (10,000) |
| | ≥ 2.000.000 | 3 | 85,00 | 76,67 | -8,33 (18,930) | 3 | 85,00 | 76,67 | -8,33 (18,930) |

Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; EOT: End of treatment; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; MW: Mittelwert, N: Anzahl Patienten in der Analyse; NA: Nicht zutreffend; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung

a: In dieser Spalte werden die Baseline Daten für die Patienten ausgewiesen, die über Daten zum jeweiligen Nachverfolgszeitpunkt verfügten. Die Berechnung erfolgte unabhängig davon, ob die Beantwortung des Fragebogens durch den Patienten selbst oder durch einen Vertreter erfolgte.

b: Es wurden alle Self-Reporter zu EOT bzw. Nachbehandlungswoche 12 berücksichtigt, unabhängig davon, ob diese den Fragebogen zu Baseline selbst oder durch einen Vertreter beantwortet haben.

c: Es wurden alle Proxy-Reporter zu EOT bzw. Nachbehandlungswoche 12 berücksichtigt, unabhängig davon, ob diese den Fragebogen zu Baseline selbst oder durch einen Vertreter beantwortet haben.

d: Nur die Patienten wurden berücksichtigt, die sowohl zum Nachverfolgszeitpunkt als auch zu Baseline den Fragebogen selbst beantwortet haben.

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

Tabelle 4-60: Ergebnisse für schulische Funktionsfähigkeit (Subgruppen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal- kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|----------------------------|-----------------------|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|-------------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| Overall | | | | | | | | | |
| Baseline | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 23 | - | 68,91 | - | 26 | - | 70,96 | - |
| | ≥ 15 | 16 | - | 69,06 | - | 20 | - | 67,00 | - |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 25 | - | 69,20 | - | 29 | - | 68,28 | - |
| | > 1 | 14 | - | 68,57 | - | 17 | - | 70,88 | - |
| Geografische Region | Europa | 17 | - | 64,41 | - | 20 | - | 61,50 | - |
| | Nicht-Europa | 22 | - | 72,50 | - | 26 | - | 75,19 | - |
| Geschlecht | Männlich | 18 | - | 74,72 | - | 21 | - | 73,81 | - |
| | Weiblich | 21 | - | 64,05 | - | 25 | - | 65,40 | - |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 19 | - | 67,11 | - | 24 | - | 66,88 | - |
| | ≥ 2.000.000 | 20 | - | 70,75 | - | 22 | - | 71,82 | - |
| Veränderung bis EOT | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 21 | 69,29 | 77,38 | 8,10 (16,619) | 24 | 71,46 | 77,92 | 6,46 (16,184) |
| | ≥ 15 | 16 | 69,06 | 70,63 | 1,56 (10,912) | 20 | 67,00 | 67,25 | 0,25 (13,521) |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 23 | 69,57 | 71,74 | 2,17 (14,047) | 27 | 68,52 | 70,37 | 1,85 (13,739) |
| | > 1 | 14 | 68,57 | 78,93 | 10,36 (14,606) | 17 | 70,88 | 77,35 | 6,47 (17,299) |
| Geografische Region | Europa | 15 | 64,33 | 69,33 | 5,00 (18,898) | 18 | 61,11 | 62,78 | 1,67 (19,704) |
| | Nicht-Europa | 22 | 72,50 | 77,95 | 5,45 (11,329) | 26 | 75,19 | 80,19 | 5,00 (11,314) |

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

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal- kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|---|-----------------------|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|-------------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| Geschlecht | Männlich | 18 | 74,72 | 78,89 | 4,17 (16,292) | 21 | 73,81 | 76,19 | 2,38 (17,932) |
| | Weiblich | 19 | 63,95 | 70,26 | 6,32 (13,212) | 23 | 65,43 | 70,22 | 4,78 (12,475) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 17 | 67,35 | 71,47 | 4,12 (13,257) | 22 | 67,05 | 67,73 | 0,68 (14,581) |
| | ≥ 2.000.000 | 20 | 70,75 | 77,00 | 6,25 (15,967) | 22 | 71,82 | 78,41 | 6,59 (15,537) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 21 | 69,29 | 71,43 | 2,14 (17,859) | 24 | 71,46 | 72,92 | 1,46 (17,034) |
| | ≥ 15 | 16 | 69,06 | 71,88 | 2,81 (9,304) | 20 | 67,00 | 69,50 | 2,50 (9,105) |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 25 | 69,20 | 71,80 | 2,60 (16,591) | 29 | 68,28 | 70,69 | 2,41 (15,903) |
| | > 1 | 12 | 69,17 | 71,25 | 2,08 (9,876) | 15 | 71,67 | 72,67 | 1,00 (9,103) |
| Geografische Region | Europa | 15 | 64,33 | 68,67 | 4,33 (15,221) | 18 | 61,11 | 63,61 | 2,50 (14,678) |
| | Nicht-Europa | 22 | 72,50 | 73,64 | 1,14 (14,387) | 26 | 75,19 | 76,73 | 1,54 (13,548) |
| Geschlecht | Männlich | 16 | 75,94 | 76,56 | 0,63 (8,539) | 19 | 74,74 | 76,05 | 1,32 (8,635) |
| | Weiblich | 21 | 64,05 | 67,86 | 3,81 (18,021) | 25 | 65,40 | 67,80 | 2,40 (16,963) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 19 | 67,11 | 71,84 | 4,74 (12,413) | 24 | 66,88 | 70,00 | 3,13 (11,870) |
| | ≥ 2.000.000 | 18 | 71,39 | 71,39 | 0,00 (16,627) | 20 | 72,50 | 73,00 | 0,50 (16,133) |
| Self-Reporter^b | | | | | | | | | |
| Baseline | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 14 | - | 68,57 | - | 14 | - | 68,57 | - |
| | ≥ 15 | 0 | - | - | - | 0 | - | - | - |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 6 | - | 68,33 | - | 6 | - | 68,33 | - |
| | > 1 | 8 | - | 68,75 | - | 8 | - | 68,75 | - |

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

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal- kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|---|-----------------------|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|-------------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| Geografische Region | Europa | 8 | - | 67,50 | - | 8 | - | 67,50 | - |
| | Nicht-Europa | 6 | - | 70,00 | - | 6 | - | 70,00 | - |
| Geschlecht | Männlich | 8 | - | 64,38 | - | 8 | - | 64,38 | - |
| | Weiblich | 6 | - | 74,17 | - | 6 | - | 74,17 | - |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 8 | - | 71,88 | - | 8 | - | 71,88 | - |
| | ≥ 2.000.000 | 6 | - | 64,17 | - | 6 | - | 64,17 | - |
| Veränderung bis EOT | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 11 | 65,45 | 74,55 | 9,09 (14,286) | 11 | 65,45 | 74,55 | 9,09 (14,286) |
| | ≥ 15 | 1 | 50,00 | 50,00 | 0,00 (NA) | 1 | 50,00 | 50,00 | 0,00 (NA) |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 5 | 57,00 | 67,00 | 10,00 (14,142) | 5 | 57,00 | 67,00 | 10,00 (14,142) |
| | > 1 | 7 | 69,29 | 76,43 | 7,14 (14,679) | 7 | 69,29 | 76,43 | 7,14 (14,679) |
| Geografische Region | Europa | 4 | 61,25 | 76,25 | 15,00 (14,720) | 4 | 61,25 | 76,25 | 15,00 (14,720) |
| | Nicht-Europa | 8 | 65,63 | 70,63 | 5,00 (13,093) | 8 | 65,63 | 70,63 | 5,00 (13,093) |
| Geschlecht | Männlich | 7 | 57,14 | 68,57 | 11,43 (15,469) | 7 | 57,14 | 68,57 | 11,43 (15,469) |
| | Weiblich | 5 | 74,00 | 78,00 | 4,00 (11,402) | 5 | 74,00 | 78,00 | 4,00 (11,402) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 7 | 64,29 | 68,57 | 4,29 (7,868) | 7 | 64,29 | 68,57 | 4,29 (7,868) |
| | ≥ 2.000.000 | 5 | 64,00 | 78,00 | 14,00 (19,170) | 5 | 64,00 | 78,00 | 14,00 (19,170) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 8 | 68,75 | 69,38 | 0,63 (22,903) | 8 | 68,75 | 69,38 | 0,63 (22,903) |
| | ≥ 15 | 0 | 68,75 | - | - | 0 | 68,75 | - | - |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 4 | 65,00 | 65,00 | 0,00 (33,912) | 4 | 65,00 | 65,00 | 0,00 (33,912) |
| | > 1 | 4 | 72,50 | 73,75 | 1,25 (8,539) | 4 | 72,50 | 73,75 | 1,25 (8,539) |

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

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal- kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|-------------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| Geografische Region | Europa | 1 | 50,00 | 60,00 | 10,00 (NA) | 1 | 50,00 | 60,00 | 10,00 (NA) |
| | Nicht-Europa | 7 | 71,43 | 70,71 | -0,71 (24,398) | 7 | 71,43 | 70,71 | -0,71 (24,398) |
| Geschlecht | Männlich | 4 | 55,00 | 65,00 | 10,00 (4,082) | 4 | 55,00 | 65,00 | 10,00 (4,082) |
| | Weiblich | 4 | 82,50 | 73,75 | -8,75 (31,192) | 4 | 82,50 | 73,75 | -8,75 (31,192) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 4 | 70,00 | 81,25 | 11,25 (10,308) | 4 | 70,00 | 81,25 | 11,25 (10,308) |
| | ≥ 2.000.000 | 4 | 67,50 | 57,50 | -10,00 (28,577) | 4 | 67,50 | 57,50 | -10,00 (28,577) |
| Proxy-Reporter^c | | | | | | | | | |
| Baseline | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 9 | - | 69,44 | - | 12 | - | 73,75 | - |
| | ≥ 15 | 16 | - | 69,06 | - | 20 | - | 67,00 | - |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 19 | - | 69,47 | - | 23 | - | 68,26 | - |
| | > 1 | 6 | - | 68,33 | - | 9 | - | 72,78 | - |
| Geografische Region | Europa | 9 | - | 61,67 | - | 12 | - | 57,50 | - |
| | Nicht-Europa | 16 | - | 73,44 | - | 20 | - | 76,75 | - |
| Geschlecht | Männlich | 10 | - | 83,00 | - | 13 | - | 79,62 | - |
| | Weiblich | 15 | - | 60,00 | - | 19 | - | 62,63 | - |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 11 | - | 63,64 | - | 16 | - | 64,38 | - |
| | ≥ 2.000.000 | 14 | - | 73,57 | - | 16 | - | 74,69 | - |
| Veränderung bis EOT | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 10 | 73,50 | 80,50 | 7,00 (19,607) | 13 | 76,54 | 80,77 | 4,23 (17,894) |
| | ≥ 15 | 15 | 70,33 | 72,00 | 1,67 (11,286) | 19 | 67,89 | 68,16 | 0,26 (13,892) |

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

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal- kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|---|-----------------------|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|-------------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 18 | 73,06 | 73,06 | 0,00 (13,612) | 22 | 71,14 | 71,14 | 0,00 (13,274) |
| | > 1 | 7 | 67,86 | 81,43 | 13,57 (14,920) | 10 | 72,00 | 78,00 | 6,00 (19,692) |
| Geografische Region | Europa | 11 | 65,45 | 66,82 | 1,36 (19,505) | 14 | 61,07 | 58,93 | -2,14 (19,682) |
| | Nicht-Europa | 14 | 76,43 | 82,14 | 5,71 (10,716) | 18 | 79,44 | 84,44 | 5,00 (10,847) |
| Geschlecht | Männlich | 11 | 85,91 | 85,45 | -0,45 (15,725) | 14 | 82,14 | 80,00 | -2,14 (17,836) |
| | Weiblich | 14 | 60,36 | 67,50 | 7,14 (14,103) | 18 | 63,06 | 68,06 | 5,00 (13,061) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 10 | 69,50 | 73,50 | 4,00 (16,465) | 15 | 68,33 | 67,33 | -1,00 (16,818) |
| | ≥ 2.000.000 | 15 | 73,00 | 76,67 | 3,67 (14,573) | 17 | 74,12 | 78,53 | 4,41 (14,239) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 13 | 69,62 | 72,69 | 3,08 (14,936) | 16 | 72,81 | 74,69 | 1,88 (14,127) |
| | ≥ 15 | 16 | 69,06 | 71,88 | 2,81 (9,304) | 20 | 67,00 | 69,50 | 2,50 (9,105) |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 21 | 70,00 | 73,10 | 3,10 (12,498) | 25 | 68,80 | 71,60 | 2,80 (12,254) |
| | > 1 | 8 | 67,50 | 70,00 | 2,50 (11,019) | 11 | 71,36 | 72,27 | 0,91 (9,700) |
| Geografische Region | Europa | 14 | 65,36 | 69,29 | 3,93 (15,711) | 17 | 61,76 | 63,82 | 2,06 (15,006) |
| | Nicht-Europa | 15 | 73,00 | 75,00 | 2,00 (7,270) | 19 | 76,58 | 78,95 | 2,37 (7,335) |
| Geschlecht | Männlich | 12 | 82,92 | 80,42 | -2,50 (7,230) | 15 | 80,00 | 79,00 | -1,00 (8,062) |
| | Weiblich | 17 | 59,71 | 66,47 | 6,76 (13,222) | 21 | 62,14 | 66,67 | 4,52 (13,029) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 15 | 66,33 | 69,33 | 3,00 (12,649) | 20 | 66,25 | 67,75 | 1,50 (11,709) |
| | ≥ 2.000.000 | 14 | 72,50 | 75,36 | 2,86 (11,555) | 16 | 73,75 | 76,88 | 3,13 (11,383) |

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

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal- kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|---|-----------------------|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|-------------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| Self-Reporter (Sensitivitätsanalyse)^d | | | | | | | | | |
| Baseline | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 14 | - | 68,57 | - | 14 | - | 68,57 | - |
| | ≥ 15 | 0 | - | - | - | 0 | - | - | - |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 6 | - | 68,33 | - | 6 | - | 68,33 | - |
| | > 1 | 8 | - | 68,75 | - | 8 | - | 68,75 | - |
| Geografische Region | Europa | 8 | - | 67,50 | - | 8 | - | 67,50 | - |
| | Nicht-Europa | 6 | - | 70,00 | - | 6 | - | 70,00 | - |
| Geschlecht | Männlich | 8 | - | 64,38 | - | 8 | - | 64,38 | - |
| | Weiblich | 6 | - | 74,17 | - | 6 | - | 74,17 | - |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 8 | - | 71,88 | - | 8 | - | 71,88 | - |
| | ≥ 2.000.000 | 6 | - | 64,17 | - | 6 | - | 64,17 | - |
| Veränderung bis EOT | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 10 | 66,50 | 76,50 | 10,00 (14,720) | 10 | 66,50 | 76,50 | 10,00 (14,720) |
| | ≥ 15 | 0 | 66,50 | - | - | 0 | 66,50 | - | - |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 3 | 60,00 | 76,67 | 16,67 (15,275) | 3 | 60,00 | 76,67 | 16,67 (15,275) |
| | > 1 | 7 | 69,29 | 76,43 | 7,14 (14,679) | 7 | 69,29 | 76,43 | 7,14 (14,679) |
| Geografische Region | Europa | 4 | 61,25 | 76,25 | 15,00 (14,720) | 4 | 61,25 | 76,25 | 15,00 (14,720) |
| | Nicht-Europa | 6 | 70,00 | 76,67 | 6,67 (15,055) | 6 | 70,00 | 76,67 | 6,67 (15,055) |
| Geschlecht | Männlich | 6 | 58,33 | 71,67 | 13,33 (16,021) | 6 | 58,33 | 71,67 | 13,33 (16,021) |
| | Weiblich | 4 | 78,75 | 83,75 | 5,00 (12,910) | 4 | 78,75 | 83,75 | 5,00 (12,910) |

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

| Zeitpunkt Merkmal | Merkmal- kategorie | GT1/4/5/6 | | | | Gesamt | | | |
|---|-----------------------|-----------|-----------------------------|------------|------------------------|--------|-----------------------------|------------|-------------------|
| | | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW (SD) | N | Baseline MW ^a | Wert MW | Veränderung MW |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 5 | 69,00 | 75,00 | 6,00 (8,944) | 5 | 69,00 | 75,00 | 6,00 (8,944) |
| | ≥ 2.000.000 | 5 | 64,00 | 78,00 | 14,00 (19,170) | 5 | 64,00 | 78,00 | 14,00 (19,170) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | | | | | | | | | |
| Alter | < 15 | 7 | 67,14 | 75,00 | 7,86 (11,127) | 7 | 67,14 | 75,00 | 7,86 (11,127) |
| | ≥ 15 | 0 | 67,14 | - | - | 0 | 67,14 | - | - |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 3 | 60,00 | 76,67 | 16,67 (7,638) | 3 | 60,00 | 76,67 | 16,67 (7,638) |
| | > 1 | 4 | 72,50 | 73,75 | 1,25 (8,539) | 4 | 72,50 | 73,75 | 1,25 (8,539) |
| Geografische Region | Europa | 1 | 50,00 | 60,00 | 10,00 (NA) | 1 | 50,00 | 60,00 | 10,00 (NA) |
| | Nicht-Europa | 6 | 70,00 | 77,50 | 7,50 (12,145) | 6 | 70,00 | 77,50 | 7,50 (12,145) |
| Geschlecht | Männlich | 4 | 55,00 | 65,00 | 10,00 (4,082) | 4 | 55,00 | 65,00 | 10,00 (4,082) |
| | Weiblich | 3 | 83,33 | 88,33 | 5,00 (18,028) | 3 | 83,33 | 88,33 | 5,00 (18,028) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 4 | 70,00 | 81,25 | 11,25 (10,308) | 4 | 70,00 | 81,25 | 11,25 (10,308) |
| | ≥ 2.000.000 | 3 | 63,33 | 66,67 | 3,33 (12,583) | 3 | 63,33 | 66,67 | 3,33 (12,583) |

Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; MW: Mittelwert, N: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Nicht zutreffend; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung

a: In dieser Spalte werden die Baseline Daten für die Patienten ausgewiesen, die über Daten zum jeweiligen Nachverfolgszeitpunkt verfügten. Die Berechnung erfolgte unabhängig davon, ob die Beantwortung des Fragebogens durch den Patienten selbst oder durch einen Vertreter erfolgte.

b: Es wurden alle Self-Reporter zu EOT bzw. Nachbehandlungswoche 12 berücksichtigt, unabhängig davon, ob diese den Fragebogen zu Baseline selbst oder durch einen Vertreter beantwortet haben.

c: Es wurden alle Proxy-Reporter zu EOT bzw. Nachbehandlungswoche 12 berücksichtigt, unabhängig davon, ob diese den Fragebogen zu Baseline selbst oder durch einen Vertreter beantwortet haben.

d: Nur die Patienten wurden berücksichtigt, die sowohl zum Nachverfolgszeitpunkt als auch zu Baseline den Fragebogen selbst beantwortet haben.

In den vorangegangenen Tabellen (Tabelle 4-55 bis Tabelle 4-61) sind die Subgruppenergebnisse bezüglich des PedsQL dargestellt.

In keiner Population zeichneten sich hinsichtlich des Gesamtscores, der Summenskalen und der Einzelskalen des PedsQL von Baseline im Vergleich zu Behandlungsende bzw. Nachbeobachtungswoche 12 eindeutige Trends ab. Generell sind die Ergebnisse aufgrund der teilweise sehr geringen Patientenzahlen in den einzelnen Subgruppen mit großer Vorsicht zu interpretieren.

4.3.2.3.4.4 Unerwünschte Ereignisse – Subgruppen

Im Folgenden werden die Subgruppenergebnisse für die Gesamtrate UE für die Subgruppen Alter, BMI z-Score, geografische Region, Geschlecht und HCV-RNA zu Baseline dargestellt. Aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen werden für die Therapieabbrüche aufgrund UE, UE vom Grad ≥ 3 , SUE, UE von speziellem Interesse sowie UE nach PT keine Subgruppenanalysen dargestellt.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Subgruppen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunkt Merkmal | Merkmal- kategorie | GT1/4/5/6 | | Gesamt | |
|---|-----------------------|-----------|-----------|--------|-----------|
| | | N | n (%) | N | n (%) |
| Gesamtrate UE | | | | | |
| Alter | < 15 | 23 | 19 (82,6) | 26 | 22 (84,6) |
| | ≥ 15 | 17 | 15 (88,2) | 21 | 19 (90,5) |
| BMI z-Score | ≤ 1 | 26 | 22 (84,6) | 30 | 26 (86,7) |
| | > 1 | 14 | 12 (85,7) | 17 | 15 (88,2) |
| Geografische Region | Europa | 18 | 17 (94,4) | 21 | 20 (95,2) |
| | Nicht-Europa | 22 | 17 (77,3) | 26 | 21 (80,8) |
| Geschlecht | Männlich | 18 | 15 (83,3) | 21 | 18 (85,7) |
| | Weiblich | 22 | 19 (86,4) | 26 | 23 (88,5) |
| HCV-RNA (IU/mL) | < 2.000.000 | 20 | 15 (75,0) | 25 | 20 (80,0) |
| | $\geq 2.000.000$ | 20 | 19 (95,0) | 22 | 21 (95,5) |
| Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure; UE: Unerwünschtes Ereignis | | | | | |

Hinsichtlich der Gesamtrate UE wurden keinen relevanten Unterschiede zwischen den Subgruppen festgestellt (Tabelle 4-61).

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.

Bei der Studie M16-123 (DORA) handelt es sich um eine einarmige, offene und multizentrische Studie mit pädiatrischen Patienten im Alter von 3 bis < 18 Jahren. Das Studiendesign wurde in Absprache mit den Zulassungsbehörden entwickelt. Entsprechend dem Vorgehen zur Generierung von Evidenz in pädiatrischen Populationen wurden die im PIP [67] geforderten Maßnahmen in der Studie konform umgesetzt. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers zur Nutzenbewertung wurden 47 Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren aus Kohorte 1 der Studie betrachtet. Hier konnten therapienaive sowie IFN- und SOF-vorbehandelte Jugendliche ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose eingeschlossen werden. Abhängig vom Land, von der Vorbehandlung, vom HCV-Genotyp und vom Zirrhosestatus wurden die Patienten über 8, 12 oder 16 Wochen mit G/P 300 mg/120 mg QD behandelt, alle Patienten werden 144 Wochen nachbeobachtet. Die Formulierung der Studienmedikation in Kohorte 1 entspricht der Formulierung für erwachsene Patienten. In den Kohorten 2 bis 4 werden Patienten von 3 bis < 12 Jahren mit einer pädiatrischen Formulierung von G/P untersucht. Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf Kohorte 1 der Studie.

Aus der Studie M16-123 (DORA) wurden Ergebnisse zu folgenden Endpunkten extrahiert:

- Mortalität (Gesamtmortalität)
- Morbidität (SVR₁₂)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des PedsQL
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Gesamtrate UE
 - SUE
 - UE, die zum Therapieabbruch führten
 - UE getrennt nach CTCAE-Grad (≥ 3)
 - UE von speziellem Interesse: hepatische Dekompensation/hepatisches Versagen, HCC
 - Häufige UE: UE, die bei mehr als zwei Patienten in der gesamten Studienpopulation aufgetreten sind

Die Ergebnisse zu den Endpunkten werden im Folgenden zusammengefasst.

Mortalität

Es ist kein Todesfall aufgetreten.

SVR₁₂

Es erreichten alle 47 Patienten (100 %) eine SVR₁₂.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des PedsQL

Overall

Der PedsQL-Gesamtscore verbesserte sich von Baseline zu Behandlungsende im Mittel um 2,29 Punkte und veränderte sich bis Nachbeobachtungswoche 12 um -0,15 Punkte. Bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion verbesserte sich der Gesamtscore hierbei um 1,87 Punkte bis Behandlungsende und um -0,32 Punkte bis Nachbeobachtungswoche 12. Bei den Patienten mit GT2- oder 3-Infektion betrug die Veränderung 4,50 bzw. 0,78 Punkte.

In den Summen- bzw. Einzelskalen des PedsQL lag die mittlere Verbesserung von Baseline bis Behandlungsende zwischen 1,48 und 3,64 Punkten. Die mittlere Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 lag zwischen -1,02 und 1,93 Punkten. Bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion lag die Verbesserung von Baseline bis Behandlungsende in den Skalen zwischen 0,64 und 5,27 Punkten, bis Nachbeobachtungswoche 12 lag die mittlere Veränderung zwischen -1,62 und 2,43 Punkten. Bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion lag die Veränderung von Baseline bis Behandlungsende in den Skalen zwischen -5,00 und 10,00 Punkten, bis Nachbeobachtungswoche 12 lag die mittlere Veränderung zwischen -0,71 und 2,14 Punkten.

Self-Reporter

Innerhalb der Self-Reporter, bei denen lediglich Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion enthalten waren, lag die mittlere Verbesserung für den PedsQL-Gesamtscore bis Behandlungsende bei 2,81 Punkten und bis Nachbeobachtungswoche 12 bei 0,27 Punkten. Bei den Self-Reportern, die sowohl zu Baseline als auch zum Beobachtungszeitpunkt den Fragebogen selbst ausgefüllt haben, lag die mittlere Verbesserung für den PedsQL-Gesamtscore bis Behandlungsende bei 3,15 Punkten und bis Nachbeobachtungswoche 12 bei 3,42 Punkten.

In den Summen- bzw. Einzelskalen des PedsQL lag die mittlere Veränderung von Baseline bis Behandlungsende bei den Self-Reportern zwischen -0,42 und 8,33 Punkten. Die mittlere Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 lag zwischen -3,13 und 2,34 Punkten. Bei den Self-Reportern, die sowohl zu Baseline als auch zum Beobachtungszeitpunkt den Fragebogen selbst ausgefüllt haben, lag die mittlere Veränderung für die Summen- bzw. Einzelskalen des PedsQL bis Behandlungsende zwischen -1,50 und 10,00 Punkten, und bis Nachbeobachtungswoche 12 zwischen -0,71 und 7,86 Punkten.

Proxy-Reporter

Innerhalb der Proxy-Reporter lag die mittlere Veränderung für den PedsQL-Gesamtscore bis Behandlungsende bei 2,09 Punkten und bis Nachbeobachtungswoche 12 bei -0,24 Punkten. Bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion veränderte sich der Gesamtscore hierbei um 1,42 Punkte bis Behandlungsende und um -0,49 Punkte bis Nachbeobachtungswoche 12. Bei den Patienten mit Genotyp-2- oder 3-Infektion betrug die Veränderung 4,50 bzw. 0,78 Punkte.

In den Summen- bzw. Einzelskalen des PedsQL lag die mittlere Verbesserung von Baseline bis Behandlungsende bei den Proxy-Reportern zwischen 1,88 und 2,30 Punkten. Die mittlere Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 lag zwischen -1,39 und 2,22 Punkten. Bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion lag die Verbesserung von Baseline bis Behandlungsende in den Skalen zwischen 0,15 und 3,80 Punkten, bis Nachbeobachtungswoche 12 lag die mittlere Veränderung zwischen -2,05 und 2,93 Punkten. Bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion lag die Veränderung von Baseline bis Behandlungsende in den Skalen zwischen -5,00 und 10,00 Punkten, bis Nachbeobachtungswoche 12 lag die mittlere Veränderung zwischen -0,71 und 2,14 Punkten.

Fazit

Die Lebensqualität der Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion, gemessen anhand der Änderung der Scorewerte zwischen Baseline und Ende der Behandlung bzw. 12 Wochen nach Behandlungsende, blieb weitgehend konstant – unabhängig davon, ob die Einschätzung vom Patienten selbst oder durch einen Stellvertreter ausgefüllt wurde. Dieses Ergebnis zeigt somit, dass Patienten mit G/P-Therapie in ihrer Lebensqualität nicht beeinträchtigt sind. Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion sind aufgrund der geringen Patientenzahl (7 Patienten) nicht aussagekräftig.

Unerwünschte Ereignisse

Insgesamt berichteten 41 Patienten (87,2 %) mindestens ein UE. Hierbei wiesen 34 Patienten (85,0 %) mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion und 7 Patienten (100,0 %) mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion mindestens ein Ereignis auf. Der Anteil an DAA-bezogenen UE (nach Einschätzung des Prüfarztes) lag bei 19,1 % in der Gesamtpopulation.

Es traten weder Todesfälle, noch SUE oder solche UE auf, die zum Therapieabbruch führten. UE waren fast ausschließlich von milder oder moderater Intensität (Grad 1 oder 2); es trat lediglich ein UE vom Grad 3 auf. Hierbei handelte es sich um eine Depression, die bei einem Patienten aufgetreten ist, welcher bereits zu Studienbeginn eine Vorgeschichte der Depression oder bipolaren Störung aufgewiesen hat.

Im Studienbericht präspezifizierte UE von speziellem Interesse, hepatische Dekompensation/hepatisches Versagen sowie HCC, traten ebenfalls bei keinem der Patienten auf.

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 für jugendliche Patienten wurden zwei Fragestellungen formuliert:

- Fragestellung 1: Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion
- Fragestellung 2: Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion

Für diese Fragestellungen liegen aus der pädiatrischen Zulassungsstudie M16-123 (DORA) Auswertungen für die relevanten Subpopulationen vor.

Evidenzstufe

Bei der Studie M16-123 (DORA) handelt es sich um eine einarmige, offene Studie, die in Europa, Nordamerika und Japan durchgeführt wurde. Das Studiendesign dieser Studie entspricht dem üblichen Vorgehen bei Zulassungserweiterungen auf pädiatrische Populationen und ist dementsprechend in Absprache mit den zuständigen Zulassungsbehörden entwickelt worden. Die Studie entspricht der Evidenzstufe IV. Es liegen keine Ergebnisse zur Wirksamkeit, Sicherheit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus RCT gegenüber der ZVT vor. Somit werden gemäß § 5 Absatz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) Nachweise zum Zusatznutzen basierend auf der besten verfügbaren Evidenzstufe erbracht.

Studienqualität

Die herangezogene Studie wurde anhand des TREND-Statements (Anhang 4-E) beschrieben. Die Qualitätsprüfung ergab, dass es sich bei der zulassungsrelevanten Studie M16-123 (DORA)

um eine nicht vergleichende Studie mit hohem Qualitätsstandard handelt. Diese Einschätzung gründet dabei auf einen konsekutiven Patienteneinschluss, einem präspezifizierten Studienziel, objektiv erfasste Endpunkte zur Wirksamkeit und Sicherheit, einer adäquaten statistischen Planung und Auswertung sowie auf einer konsequenten Anwendung des festgelegten Studienprotokolls. Die Methodik der Studien entspricht damit den internationalen Standards der GCP. Da es sich bei der Studie M16-123 (DORA) um eine nicht randomisierte Studie handelt, die keine kontrollierte Interventionsstudie ist, wird das Verzerrungspotenzial aus methodischen Gründen auf Studienebene als potenziell hoch bewertet [10]. Bei der Adressierung einzelner Aspekte, beispielsweise auf Endpunktebene, wurden keine zusätzlich verzerrenden Einflüsse auf die Aussagekraft der Ergebnisse identifiziert. Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gehen aus den vollständig vorliegenden Studiendokumenten nicht hervor. Die Analysen wurden wie geplant durchgeführt.

Validität der Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und UE berücksichtigt. Für die Operationalisierung der Nutzendimensionen wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten verwendet.

Die Evaluierung des Wirksamkeitsendpunkts SVR₁₂ erfolgt nach einem objektiven und standardisiert erfasstem Kriterium (nicht quantifizierbare HCV-RNA von unter 15 IU/mL).

Die Erfassung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen stellt im Vergleich zu Erwachsenen ein noch relativ junges Themengebiet dar [70, 71]. Gerade in einer pädiatrischen Indikation, in der eine Bewertung durch den Patienten selbst teilweise nicht möglich ist, ist es wichtig, jede verfügbare Evidenz zu berücksichtigen. Der PedsQL-Fragebogen ermöglicht die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von pädiatrischen Patienten mit chronischen Erkrankungen [47]. Für den PedsQL-Fragebogen liegt eine ausreichende Validierung durch den Nachweis von interner Konsistenz [11], Test-Retest-Reliabilität [49] und interner Validität [48] vor. Der G-BA hat den PedsQL Generic Core Scale als ausreichend validierten und patientenrelevanten Endpunkt bereits in einigen Beschlüssen anerkannt [50-55]. Die Daten zur Verträglichkeit von G/P basieren auf den im Studienverlauf und in einer 30-tägigen Nachverfolgungsphase erfassten UE. Diese werden nach verbindlichen internationalen Standards (GCP, ICH E6) erstellt und berichtet [56].

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.

Die Zielpopulation von G/P umfasst, unabhängig vom Genotyp und vom Status der Vorbehandlung (mit peg-IFN, RBV und/oder SOF), jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit einer chronischen HCV-Infektion ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose. Hierzu zählen auch Patienten nach einer Nieren- oder Lebertransplantation, Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (einschließlich Dialysepatienten) und Patienten mit HCV-HIV-Koinfektion [3].

Für die Population der jugendlichen Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion war die Auswahl an zugelassenen Präparaten für Kinder und Jugendliche bisher sehr begrenzt. Mit LDV/SOF±RBV und SOF+RBV stehen zwei IFN-freie Therapieoptionen zur Verfügung; diese sind allerdings nicht für alle Patienten RBV-frei [72, 73]. Die Gabe von RBV ist verteilt auf mehrere Tabletten zu zwei Tageszeitpunkten und geht mit einer Vielzahl an Nebenwirkungen (allen voran Anämie) einher [74]. Weiterhin werden in einigen Patientengruppen unzureichende Heilungsraten erreicht (beispielsweise bei HCV-Genotyp-3-Patienten mit Vorbehandlung und/oder Zirrhose). In einigen Patientengruppen sind zudem durch die bislang zugelassenen Therapieoptionen je nach Zirrhose- und Vorbehandlungsstatus Therapiedauern von 12-24 Wochen nötig [1, 2]. Therapieoptionen, welche die Heilungsraten in einem klinisch relevanten Maße erhöhen, die notwendige Therapiedauer verkürzen und das Nebenwirkungsspektrum minimieren, sind daher nach wie vor nötig. Zusammenfassend besteht demnach ein Bedarf nach einer Verbesserung des Therapieansatzes mit kürzerer Therapiedauer und einer RBV-Freiheit in allen Genotypen.

Die Therapie mit G/P bietet Jugendlichen (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion die im Folgenden zusammengefassten Vorteile und adressiert zudem den bislang bestehenden therapeutischen Bedarf in einigen Patientengruppen:

- RBV-Freiheit in allen HCV-Genotypen
- Zugelassen bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (einschließlich Dialysepatienten). Für einige dieser Patienten gab es bislang keine zugelassene Behandlungsoption (bspw. Patienten mit Genotyp-2-Infektion sowie therapienaive Genotyp-3-Patienten ohne Zirrhose).
- Hohe Heilungsraten von 100 % (SVR₁₂) bei jugendlichen Patienten (12 bis < 18 Jahre) über alle untersuchten Genotypen in der Zulassungsstudie M16-123 (DORA)
- Pangenotypisch kurze Behandlungsdauer von 8 Wochen bei der Mehrheit der Patienten (therapienaive Patienten ohne Zirrhose)
- Hohe Resistenzbarriere (keine Notwendigkeit zur Resistenztestung)
- Optimierter und interaktionsarmer Therapieansatz mit einmal täglicher Einnahme sowie sehr begrenztem Einfluss von Baseline-Parametern

G/P bietet demnach jugendlichen Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit HCV-Infektion unabhängig vom HCV-Genotyp eine neue, hochwirksame, IFN- und RBV-freie Therapieoption bei guter Verträglichkeit.

Evidenz

Wie bei Studien mit Jugendlichen und Kindern in der betrachteten Indikation üblich und im Rahmen des PIP mit den Zulassungsbehörden abgestimmt, wurde die klinische Studie mit G/P im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht vergleichend durchgeführt. Demnach lagen für die Nutzenbewertung von G/P in Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren keine direkt vergleichenden Studien zwischen G/P und den vom G-BA bestimmten ZVT vor. Zur Beantwortung der Fragestellungen wurde als beste verfügbare Evidenz die einarmige, offene und multizentrische Studie M16-123 (DORA) identifiziert. In dieser Studie wurden pädiatrische Patienten im Alter von 3 bis < 18 Jahren eingeschlossen und fachinformationskonform mit G/P behandelt. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers zur Nutzenbewertung werden 47 Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren aus Kohorte 1 der Studie betrachtet.

Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion (Fragestellung 1)

Kein Patient verstarb während der Studie M16-123 (DORA). Alle 40 Patienten (100 %) mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion erreichten eine SVR₁₂.

Die Lebensqualität der Patienten wurde anhand des Fragebogens PedsQL erhoben, welcher durch die Patienten selbst (Self-Reporter) oder durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten (Proxy) beantwortet wurde. Ein Anstieg des Scores im PedsQL entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Ergebnisse zum PedsQL für Fragestellung 1 sind in Tabelle 4-62 getrennt nach Self- und Proxy-Reporter aufgelistet. Zudem ist eine Gesamtauswertung (Overall) und eine Sensitivitätsanalyse dargestellt, in der lediglich die Patienten berücksichtigt werden, die sowohl zu Baseline als auch zum entsprechenden Beobachtungszeitpunkt den Fragebogen selbst ausgefüllt haben.

Generell blieb die Lebensqualität der Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion, gemessen anhand der Änderung der Scorewerte zwischen Baseline und zum Ende der Behandlung bzw. 12 Wochen nach Behandlungsende, weitgehend konstant – unabhängig davon, ob die Einschätzung vom Patienten selbst oder durch einen Stellvertreter ausgefüllt wurde. Dieses Ergebnis zeigt somit, dass Patienten mit G/P-Therapie in ihrer Lebensqualität nicht beeinträchtigt sind.

Tabelle 4-62: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertendem Arzneimittel für Fragestellung 1 – PedsQL

| Endpunkt Zeitpunkt | N | Veränderung MW (SD) |
|---|----------|--------------------------------|
| Gesamtscore | | |
| <i>Overall</i> | | |
| Veränderung bis EOT | 37 | 1,87 (8,046) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | 37 | -0,32 (8,922) |
| <i>Self-Reporter^a</i> | | |
| Veränderung bis EOT | 12 | 2,81 (6,261) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | 8 | 0,27 (10,518) |
| <i>Proxy-Reporter^a</i> | | |
| Veränderung bis EOT | 25 | 1,42 (8,859) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | 29 | -0,49 (8,635) |
| <i>Self-Reporter (Sensitivitätsanalyse)^b</i> | | |
| Veränderung bis EOT | 10 | 3,15 (6,368) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | 7 | 3,42 (6,066) |
| Körperliche Gesundheit | | |
| <i>Overall</i> | | |
| Veränderung bis EOT | 37 | 1,10 (9,206) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | 37 | -1,10 (9,352) |
| <i>Self-Reporter^a</i> | | |
| Veränderung bis EOT | 12 | 2,08 (6,155) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | 8 | 2,34 (9,263) |
| <i>Proxy-Reporter^a</i> | | |
| Veränderung bis EOT | 25 | 0,63 (10,443) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | 29 | -2,05 (9,311) |
| <i>Self-Reporter (Sensitivitätsanalyse)^b</i> | | |
| Veränderung bis EOT | 10 | 2,81 (5,403) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | 7 | 4,91 (6,213) |

| Endpunkt Zeitpunkt | N | Veränderung MW (SD) |
|---|----------|--------------------------------|
| Psychosoziale Gesundheit | | |
| <i>Overall</i> | | |
| Veränderung bis EOT | 37 | 2,27 (9,787) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | 37 | 0,09 (11,620) |
| <i>Self-Reporter^a</i> | | |
| Veränderung bis EOT | 12 | 3,19 (9,782) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | 8 | -0,83 (13,393) |
| <i>Proxy-Reporter^a</i> | | |
| Veränderung bis EOT | 25 | 1,83 (9,959) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | 29 | 0,34 (11,334) |
| <i>Self-Reporter (Sensitivitätsanalyse)^b</i> | | |
| Veränderung bis EOT | 10 | 3,33 (10,628) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | 7 | 2,62 (9,900) |
| Emotionale Funktionsfähigkeit | | |
| <i>Overall</i> | | |
| Veränderung bis EOT | 37 | 0,64 (12,443) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | 37 | -0,54 (14,423) |
| <i>Self-Reporter^a</i> | | |
| Veränderung bis EOT | 12 | 1,67 (13,371) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | 8 | 0,00 (14,392) |
| <i>Proxy-Reporter^a</i> | | |
| Veränderung bis EOT | 25 | 0,15 (12,228) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | 29 | -0,69 (14,683) |
| <i>Self-Reporter (Sensitivitätsanalyse)^b</i> | | |
| Veränderung bis EOT | 10 | 1,50 (14,347) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | 7 | 0,71 (15,392) |
| Soziale Funktionsfähigkeit | | |
| <i>Overall</i> | | |
| Veränderung bis EOT | 37 | 0,81 (11,457) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | 37 | -1,62 (15,593) |
| <i>Self-Reporter^a</i> | | |
| Veränderung bis EOT | 12 | -0,42 (10,757) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | 8 | -3,13 (15,338) |

| Endpunkt Zeitpunkt | N | Veränderung MW (SD) |
|--|----------|--------------------------------|
| <i>Proxy-Reporter^a</i> | | |
| Veränderung bis EOT | 25 | 1,40 (11,948) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | 29 | -1,21 (15,905) |
| <i>Self-Reporter (Sensitivitätsanalyse)^b</i> | | |
| Veränderung bis EOT | 10 | -1,50 (11,316) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | 7 | -0,71 (14,840) |
| Schulische Funktionsfähigkeit | | |
| <i>Overall</i> | | |
| Veränderung bis EOT | 37 | 5,27 (14,622) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | 37 | 2,43 (14,607) |
| <i>Self-Reporter^a</i> | | |
| Veränderung bis EOT | 12 | 8,33 (13,872) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | 8 | 0,63 (22,903) |
| <i>Proxy-Reporter^a</i> | | |
| Veränderung bis EOT | 25 | 3,80 (15,019) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | 29 | 2,93 (11,916) |
| <i>Self-Reporter (Sensitivitätsanalyse)^b</i> | | |
| Veränderung bis EOT | 10 | 10,00 (14,720) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | 7 | 7,86 (11,127) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung | | |
| a: Veränderung zu Baseline unabhängig, ob zu Baseline die Erfassung als Proxy-Reporter oder Self-Reporter erfolgte. | | |
| b: Nur die Patienten wurden berücksichtigt, die sowohl zum Beobachtungszeitpunkt als auch zu Baseline den Fragebogen selbst beantwortet haben. | | |

Ergebnisse zu UE für Fragestellung 1 sind in Tabelle 4-63 zusammengefasst. Insgesamt berichteten 85,0 % der Patienten mit HCV-GT1-, 4-, 5- oder 6-Infektion mindestens ein UE. Der Anteil an DAA-bezogenen UE lag bei 22,5 %. Die am häufigsten vorkommenden UE waren Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, gefolgt von Kopfschmerz und Ermüdung. Keines der weiteren UE wurde von mehr als drei Patienten berichtet. Kein Patient brach die Therapie aufgrund eines UE ab und kein Patient hatte ein SUE. Auch die UE von speziellem Interesse hepatische Dekompensation/hepatisches Versagen sowie HCC traten bei keinem der Patienten auf. Lediglich ein Patient mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion hatte ein UE vom Grad 3. Hierbei handelte es sich um eine Depression, die bei einem Patienten aufgetreten ist. Der betroffene Patient wies bereits zu Studienbeginn eine Vorgeschichte der Depression oder bipolaren Störung auf.

Tabelle 4-63: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertendem Arzneimittel für Fragestellung 1 – unerwünschte Ereignisse

| Endpunkt | N | n (%) |
|---|----|-----------|
| Gesamtrate UE ^a | 40 | 34 (85,0) |
| UE in ≥ 2 Patienten in der Gesamtpopulation | | |
| Nasopharyngitis | 40 | 9 (22,5) |
| Infektion der oberen Atemwege | 40 | 8 (20,0) |
| Kopfschmerz | 40 | 5 (12,5) |
| Ermüdung | 40 | 5 (12,5) |
| Erbrechen | 40 | 3 (7,5) |
| Schmerzen im Oropharynx | 40 | 2 (5,0) |
| Fieber | 40 | 2 (5,0) |
| Übelkeit | 40 | 2 (5,0) |
| Abdominalschmerz | 40 | 2 (5,0) |
| Schüttelfrost | 40 | 2 (5,0) |
| Appetit vermindert | 40 | 2 (5,0) |
| Rhinitis | 40 | 2 (5,0) |
| Somnolenz | 40 | 2 (5,0) |
| Nasenverstopfung | 40 | 1 (2,5) |
| Diarrhoe | 40 | 1 (2,5) |
| Husten | 40 | 1 (2,5) |
| Dysmenorrhoe | 40 | 1 (2,5) |
| Therapieabbrüche aufgrund UE | 40 | 0 (0,0) |
| UE vom Grad ≥ 3 | 40 | 1 (2,5) |
| SUE | 40 | 0 (0,0) |
| UE von speziellem Interesse | | |
| Hepatische Dekompensation/hepatisches Versagen | 40 | 0 (0,0) |
| HCC | 40 | 0 (0,0) |
| Abkürzungen: DAA: Direkt antiviral wirksame Substanz; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis a: Bei 9 Patienten (22,5 %) trat ein DAA-bezogenes UE auf. | | |

Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion (Fragestellung 2)

Kein Patient verstarb während der Studie M16-123 (DORA). Alle 7 Patienten (100 %) mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion erreichten eine SVR₁₂.

Die Lebensqualität der Patienten wurde anhand des Fragebogens PedsQL erhoben, welcher bei allen Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion zu allen Zeitpunkten (Baseline,

Behandlungsende und Nachbeobachtungswoche 12) durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten beantwortet wurde (Proxy). Ein Anstieg des Scores im PedsQL entspricht einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Ergebnisse zum PedsQL für Fragestellung 2 sind in Tabelle 4-64 aufgelistet.

Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder -3-Infektion (7 Patienten), sind die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in dieser Patientengruppe nicht aussagekräftig.

Tabelle 4-64: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertendem Arzneimittel für Fragestellung 2 – PedsQL

| Endpunkt Zeitpunkt | N | Veränderung MW (SD) |
|--|---|------------------------|
| Gesamtscore (Overall bzw. Proxy) | | |
| Veränderung bis EOT | 7 | 4,50 (5,868) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | 7 | 0,78 (7,364) |
| Körperliche Gesundheit (Overall bzw. Proxy) | | |
| Veränderung bis EOT | 7 | 6,70 (7,953) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | 7 | 1,34 (9,859) |
| Psychosoziale Gesundheit (Overall bzw. Proxy) | | |
| Veränderung bis EOT | 7 | 3,33 (5,853) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | 7 | 0,48 (7,620) |
| Emotionale Funktionsfähigkeit (Overall bzw. Proxy) | | |
| Veränderung bis EOT | 7 | 10,00 (14,142) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | 7 | 0,00 (13,844) |
| Soziale Funktionsfähigkeit (Overall bzw. Proxy) | | |
| Veränderung bis EOT | 7 | 5,00 (7,638) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | 7 | 2,14 (9,063) |
| Schulische Funktionsfähigkeit (Overall bzw. Proxy) | | |
| Veränderung bis EOT | 7 | -5,00 (16,330) |
| Veränderung bis Nachbeobachtungswoche 12 | 7 | -0,71 (9,322) |
| Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung | | |

Ergebnisse zu UE für Fragestellung 2 sind in Tabelle 4-65 zusammengefasst. Jeder der Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion berichtete mindestens ein UE, keines der UE war DAA-bezogen. Die am häufigsten vorkommenden UE waren Nasopharyngitis, Kopfschmerz, Schmerzen im Oropharynx, Fieber und Nasenverstopfung, die jeweils bei drei Patienten (42,9 % der Patienten) auftraten. Keines der weiteren UE wurde von mehr als einem Patienten berichtet. Kein Patient brach die Therapie aufgrund eines UE ab, kein Patient hatte

ein UE vom Grad ≥ 3 und kein Patient hatte ein SUE. Auch die UE von speziellem Interesse hepatische Dekompensation/hepatisches Versagen sowie HCC traten bei keinem der Patienten auf.

Tabelle 4-65: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertendem Arzneimittel für Fragestellung 2 – unerwünschte Ereignisse

| Endpunkt | N | n (%) |
|--|---|-----------|
| Gesamtrate UE ^a | 7 | 7 (100,0) |
| UE in ≥ 2 Patienten in der Gesamtpopulation | | |
| Nasopharyngitis | 7 | 3 (42,9) |
| Kopfschmerz | 7 | 3 (42,9) |
| Schmerzen im Oropharynx | 7 | 3 (42,9) |
| Fieber | 7 | 3 (42,9) |
| Nasenverstopfung | 7 | 3 (42,9) |
| Übelkeit | 7 | 2 (28,6) |
| Diarrhoe | 7 | 2 (28,6) |
| Infektion der oberen Atemwege | 7 | 1 (14,3) |
| Erbrechen | 7 | 1 (14,3) |
| Husten | 7 | 1 (14,3) |
| Dysmenorrhoe | 7 | 1 (14,3) |
| Ermüdung | 7 | 0 (0,0) |
| Abdominalschmerz | 7 | 0 (0,0) |
| Schüttelfrost | 7 | 0 (0,0) |
| Appetit vermindert | 7 | 0 (0,0) |
| Rhinitis | 7 | 0 (0,0) |
| Somnolenz | 7 | 0 (0,0) |
| Therapieabbrüche aufgrund UE | 7 | 0 (0,0) |
| UE vom Grad ≥ 3 | 7 | 0 (0,0) |
| SUE | 7 | 0 (0,0) |
| UE von speziellem Interesse | | |
| Hepatische Dekompensation/hepatisches Versagen | 7 | 0 (0,0) |
| HCC | 7 | 0 (0,0) |
| Abkürzungen: DAA: Direkt antiviral wirksame Substanz; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis a: Keines der UE war DAA-bezogen. | | |

Gesamtfazit

Für die Nutzenbewertung von G/P in Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren lagen keine direkt vergleichenden Studien zwischen G/P und den vom G-BA bestimmten ZVT vor. Ein Zusatznutzen auf Basis direkt vergleichender Studien kann daher nicht belegt werden.

In der Zusammenschau der hier aufgeführten Daten deckt G/P den medizinischen Bedarf in jugendlichen Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion, indem die Therapie mit G/P – auch in bisher schwer behandelbaren Patienten (bspw. Genotyp-3-Patienten oder Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung) – über alle Genotypen hohe Heilungsraten erzielt, keine zusätzliche Gabe von RBV benötigt und insgesamt sehr gut verträglich 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. Die Ergebnisse der Studie M16-123 (DORA) zeigten bei jugendlichen Patienten:

- Heilungsraten von 100 % unabhängig vom Genotyp
- Keine Verschlechterung der Lebensqualität zu Behandlungsende und darüber hinaus
- Keine SUE oder Therapieabbrüche aufgrund von UE
- Keine UE von speziellem Interesse (hepatische Dekompensation/hepatisches Versagen oder HCC)
- Niedrige Raten an DAA-bezogenen UE und Grad ≥ 3 UE (lediglich ein Patient mit einem UE vom Grad 3)

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 4-66: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---------------------------|
| Jugendliche Patienten (12 bis < 18 Jahre) mit chronischer HCV-Infektion | Kein Zusatznutzen belegt. |
| Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus | |

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 jugendliche Patienten wurde keine RCT mit G/P durchgeführt. Bei der Studie M16-123 (DORA) handelt es sich um eine einarmige Studie zur Evaluierung von Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von G/P bei Kindern und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion mit HCV-Genotyp 1-6. AbbVie sieht das gewählte Studiendesign als bestverfügbare Evidenz in diesem Anwendungsgebiet an. Die Patientenzahl HCV-infizierter Jugendlicher (12 bis < 18 Jahre) ist sowohl in Deutschland als auch weltweit sehr gering. Insbesondere für bestimmte Subgruppen (Patienten mit Therapieerfahrung, mit Leberzirrhose oder mit den selteneren Genotypen 2, 4, 5 oder 6) fällt die Anzahl jugendlicher Patienten gegenüber erwachsenen Patienten deutlich geringer aus. Die Rekrutierung ausreichend vieler Patienten zum Nachweis signifikanter Ergebnisse in einer Vergleichsstudie würde sehr lange dauern, auch bedingt durch die laufende klinische Entwicklung zahlreicher DAA-Regime, was die Verfügbarkeit innovativer Arzneimittel für Kinder und Jugendliche erheblich erschweren und deren medizinische Versorgung beeinträchtigen würde. Das Design der Studie M16-123 (DORA) wurde mit den Zulassungsbehörden in dieser Form abgestimmt und ist für das Anwendungsgebiet üblich.

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 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.

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.

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

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.

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 4-67: Liste der eingeschlossenen Studien

| Studie | Quelle |
|---|--|
| M16-123 (DORA) | CSR [66] |
| | Studienregistereinträge: Clinicaltrials.gov [62] EU-CTR [63] WHO-ICTRP [64] PharmNet.Bund [65] |
| | Zusatzauswertungen [75-77] |
| | |
| Abkürzungen: CSR: Studienbericht; EU-CTR: European Union 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] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Harvoni® 90mg/400 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2019.
- [2] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Sovaldi® 400 mg Filmtabletten. Stand: November 2018.
- [3] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Maviret® 100 mg/40 mg Filmtabletten (Glecaprevir/Pibrentasvir). Stand: März 2019.
- [4] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-087. Glecaprevir/Pibrentasvir. 2018.
- [5] 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 SGB V – Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4805/2018-02-15_AM-RL-XII_Ledipasvir-Sofosbuvir-nAWG_D-304_TrG.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [6] 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 SGB V – Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4913/2018-04-05_AM-RL-XII_Sofosbuvir-nAWG_D-312_TrG.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [7] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1777/VerfO_2018-08-16_iK-2019-03-06.pdf. [Zugriff am: 26.03.2019]
- [8] European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol [Internet]. 2018. Verfügbar unter: <https://easl.eu/publication/easl-recommendations-treatment-of-hepatitis-c/>. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [9] World Health Organization. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. 2018. Verfügbar unter: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2018/en/>. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [10] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 5.0. 2017. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [11] Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr*. 2003;3(6):329-41. Epub 2003/11/18.
- [12] Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neumann UP, Schirmacher P, Schmidt H, et al. [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis-C-virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection - AWMF-Register-No.: 021/012]. *Z*

- Gastroenterol. 2018;56(7):756-838. Epub 2018/06/27. S3-Leitlinie "Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion".
- [13] Heim MH. Innate immunity and HCV. J Hepatol. 2013;58(3):564-74. Epub 2012/10/16.
- [14] European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis. Draft. 2016. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-evaluation-direct-acting-antivirals-treatment-chronic-hepatitis_en.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [15] Food and Drug Administration (FDA). Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Drugs for Treatment Guidance for Industry. 2017. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm225333.pdf>. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [16] Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9(6):509-16.e1. Epub 2011/03/15.
- [17] 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. Ann Intern Med. 2013;158(5 Pt 1):329-37. Epub 2013/03/06.
- [18] van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. JAMA. 2012;308(24):2584-93. Epub 2012/12/27.
- [19] 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. Ann Intern Med. 2007;147(10):677-84. Epub 2007/11/21.
- [20] 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. Epub 2010/06/22.
- [21] Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8(3):280-8, 8.e1. Epub 2009/12/02.
- [22] 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. Epub 2011/11/03.
- [23] 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 Intern Med. 2014;174(2):204-12. Epub 2013/11/07.
- [24] 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. Dig Dis Sci. 2014;59(4):872-80. Epub 2014/02/18.
- [25] Pearlman BL, Traub N. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. Clin Infect Dis. 2011;52(7):889-900. Epub 2011/03/24.

- [26] 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. Epub 2013/08/10.
- [27] Maruoka D, Imazeki F, Arai M, Kanda T, Fujiwara K, Yokosuka O. Long-term cohort study of chronic hepatitis C according to interferon efficacy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(2):291-9. Epub 2011/07/29.
- [28] Robert Koch-Institut (RKI). GBE-Themenheft. Hepatitis C. 2016. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/hepatitis_c.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [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) - Telaprevir. 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1909/2012-03-29_AM-RL-XII_Telaprevir_TrG.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [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) - Boceprevir. 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1888/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_TrG.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [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) - Sofosbuvir. 2014. 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? [Zugriff am: 28.02.2019]
- [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) - Dasabuvir. 2015. 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. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [33] 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. 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. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [34] 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. 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. [Zugriff am: 28.02.2019]

- [35] 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 SGB V – Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4806/2018-02-15_AM-RL-XII_Sofosbuvir-Velpatasvir-Voxilaprevir_D-300_TrG.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [36] 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 SGB V – Elbasvir/Grazoprevir. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4429/2017-06-15_AM-RL-XII_Elbasvir-Grazoprevir_D-268_TrG.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [37] 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. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3120/2015-02-19_AM-RL-XII_Daclatasvir_2014-09-01-D-129_TrG.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [38] 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 SGB V – Glecaprevir/Pibrentasvir. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4791/2018-02-01_AM-RL-XII_Glecaprevir-Pibrentasvir_D-301_TrG.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [39] 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. 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. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [40] Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®). 2014. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/150/>. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [41] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Glecaprevir/Pibrentasvir. 2017. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/303/>. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [42] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®). 2015. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/160/>. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [43] Martin LM, Sheridan MJ, Younossi ZM. The impact of liver disease on health-related quality of life: a review of the literature. *Curr Gastroenterol Rep*. 2002;4(1):79-83. Epub 2002/02/05.
- [44] 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. Epub 2007/02/28.

- [45] 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. *J Hepatol.* 2012;57(6):1379-90. Epub 2012/08/11.
- [46] Younossi ZM, Stepanova M, Schwarz KB, Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta R, et al. Quality of life in adolescents with hepatitis C treated with sofosbuvir and ribavirin. *J Viral Hepat.* 2018;25(4):354-62. Epub 2017/12/02.
- [47] Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care.* 1999;37(2):126-39. Epub 1999/02/19.
- [48] Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care.* 2001;39(8):800-12. Epub 2001/07/27.
- [49] Connelly M, Rapoff MA. Assessing health-related quality of life in children with recurrent headache: reliability and validity of the PedsQLTM 4.0 in a pediatric headache sample. *J Pediatr Psychol.* 2006;31(7):698-702. Epub 2005/08/19.
- [50] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Cerliponase alfa. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1979/2017-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Cerliponase-Alfa_D-298.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [51] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cerliponase alfa. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3168/2017-12-21_AM-RL-XII_Cerliponase-alfa_D-298_BAnz.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [52] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Sebelipase alfa. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1172/2015-12-22_Nutzenbewertung-G-BA_Sebelipase%20alfa.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [53] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nusinersen. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3169/2017-12-21_AM-RL-XII_Nusinersen_D-294_BAnz.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [54] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Nusinersen. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1992/2017-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Nusinersen_D-294.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [55] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sebelipase alfa. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3168/2017-12-21_AM-RL-XII_Sebelipase-alfa_D-298_BAnz.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]

- [ba.de/downloads/39-261-2528/2016-03-17_AM-RL-XII_Sebelipase-alfa_D-187_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2528/2016-03-17_AM-RL-XII_Sebelipase-alfa_D-187_BAnz.pdf). [Zugriff am: 28.02.2019]
- [56] European Medicines Agency (EMA). Guideline for Good Clinical Practice - Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95). 2016. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [57] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 219 Sofosbuvir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-444/2014-04-29_Nutzenbewertung%20IQWiG_Sofosbuvir.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [58] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 282 Ledipasvir/Sofosbuvir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-716/2015-02-26_Nutzenbewertung_IQWiG_Ledipasvir-Sofosbuvi.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [59] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 448 Sofosbuvir/Velpatasvir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1612/2016-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Sofosbuvir-Velpatasvir_D-247.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [60] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 553 Glecaprevir/Pibrentasvir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2016/2017-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Glecaprevir-Pibrentasvir_D-301.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [61] Jonas M. M., Squires R. H., Rhee S. M., Lin C.-W., Bessho K., Feiterna-Sperling C., et al. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Pediatric Patients with Genotypes 1-6 Chronic HCV Infection: Part 1 of the Dora Study. *Hepatology*; 2018. S. 2379.
- [62] ClinicalTrials.gov 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 (DORA). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03067129?id=NCT03067129&rank=1&load=cart>. [Zugriff am: 25.01.2019]
- [63] EU-CTR. 2016-004102-34 - Title: An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Pediatric Subjects with Genotypes 1-6 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004102-34. [Zugriff am: 25.01.2019]
- [64] WHO-ICTRP. NCT03067129 - Title: 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 DORA. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03067129>. [Zugriff am: 25.01.2019]
- [65] PharmNet.Bund. 2016-004102-34 - Title: An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Pediatric Subjects with Genotypes 1-6 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/clinical->

- [trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=11&docId=1&_changebranch=true](#). [Zugriff am: 25.01.2019]
- [66] AbbVie Inc. Clinical Study Report M16-123 (Final): An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Pediatric Subjects with Genotypes 1 - 6 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (DORA). 2018.
- [67] European Medicines Agency (EMA). Opinion of the Paediatric Committee on the acceptance of a modification of an agreed Paediatric Investigation Plan. EMEA-001832-PIP01-15-M02. 2019.
- [68] European Medicines Agency (EMA). Direkt wirkende antivirale Wirkstoffe zur Behandlung von Hepatitis C: Die EMA bestätigt die Empfehlung zum Hepatitis-B-Screening. 2017. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/referral/direct-acting-antivirals-hepatitis-c-article-20-procedure-direct-acting-antivirals-hepatitis-c-ema_de.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [69] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Orientierende Literatur-Recherche zum generischen PRO-Instrument „Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) 4.0 Generic Core Scales“ zur Erfassung der Lebensqualität. 2019.
- [70] Ravens-Sieberer U, Erhart M, Wille N. Lebensqualitätsverfahren für Kinder – methodische Herausforderungen und aktuelle Instrumente. Zeitschrift für Medizinische Psychologie. 2007;16:25-40.
- [71] Ravens-Sieberer U, Klasen F, Bichmann H, Otto C, Quitmann J, Bullinger M. [Assessment of health-related quality of life in children and adolescents]. Gesundheitswesen. 2013;75(10):667-78. Epub 2013/10/17. Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen.
- [72] Gilead Sciences GmbH. Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®). Modul 3 A Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen zwischen 12 und <18 Jahren. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2052/2017-08-15_Modul3A_Ledipasvir-Sofosbuvir.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [73] Gilead Sciences GmbH. Sofosbuvir (Sovaldi®). Modul 3 A Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen zwischen 12 und <18 Jahren. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2148/2017-10-11_Modul3A_Sofosbuvir.pdf. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [74] Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion. 2018. Verfügbar unter: <https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2018/07/Leitlinie-Hep-C-2018.pdf>. [Zugriff am: 28.02.2019]
- [75] AbbVie Inc. Zusatzauswertungen Gesamtpopulation M16-123 (DORA). 2018.
- [76] AbbVie Inc. Zusatzauswertungen GT1,4,5,6 M16-123 (DORA). 2018.
- [77] AbbVie Inc. Zusatzauswertungen GT2,3 M16-123 (DORA). 2018.
- [78] Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5. Epub 2006/11/04.

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 |

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|------------------------|---|
| Datenbankname | Embase |
| Suchoberfläche | Ovid |
| Datum der Suche | 26. Januar 2019 |
| Zeitsegment | Embase Classic+Embase 1947 to 2019 January 25 |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [78] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity |

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.

| # | Suchbegriff | Ergebnis |
|----|--|----------|
| 1 | exp chronic hepatitis/ | 43494 |
| 2 | exp hepatitis C/ | 107276 |
| 3 | (Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp. | 206452 |
| 4 | 1 or 2 or 3 | 206452 |
| 5 | (ABT-493 or ABT493 or glecaprevir).mp. | 429 |
| 6 | (ABT-530 or ABT530 or pibrentasvir).mp. | 428 |
| 7 | 5 and 6 | 409 |
| 8 | 4 and 7 | 398 |
| 9 | (random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp. | 1645155 |
| 10 | 8 and 9 | 57 |

Datenbankname Medline
Suchoberfläche Ovid
Datum der Suche 26. Januar 2019
Zeitsegment Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present
Suchfilter Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [78] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

| # | Suchbegriff | Ergebnis |
|----|--|----------|
| 1 | exp Hepatitis C/ | 59886 |
| 2 | exp Hepatitis C, Chronic/ | 22540 |
| 3 | (Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp. | 116831 |
| 4 | 1 or 2 or 3 | 116831 |
| 5 | (ABT-493 or ABT493 or glecaprevir).mp. | 83 |
| 6 | (ABT-530 or ABT530 or pibrentasvir).mp. | 83 |
| 7 | 5 and 6 | 76 |
| 8 | 4 and 7 | 71 |
| 9 | randomized controlled trial.pt. | 475346 |
| 10 | (randomized or placebo).mp. | 818884 |
| 11 | 9 or 10 | 818884 |
| 12 | 8 and 11 | 9 |

| | |
|------------------------|---|
| Datenbankname | Cochrane |
| Suchoberfläche | Ovid |
| Datum der Suche | 26. Januar 2019 |
| Zeitsegment | EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <December 2019> |
| Suchfilter | keiner |

| # | Suchbegriff | Ergebnis |
|---|--|----------|
| 1 | exp Hepatitis C/ | 2906 |
| 2 | exp Hepatitis C, Chronic/ | 1736 |
| 3 | (Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp. | 11633 |
| 4 | 1 or 2 or 3 | 11633 |
| 5 | (ABT-493 or ABT493 or glecaprevir).mp. | 52 |
| 6 | (ABT-530 or ABT530 or pibrentasvir).mp. | 51 |
| 7 | 5 and 6 | 50 |
| 8 | 4 and 7 | 50 |

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

| | |
|------------------------|---|
| Datenbankname | Embase |
| Suchoberfläche | Ovid |
| Datum der Suche | 26. Januar 2019 |
| Zeitsegment | Embase Classic+Embase 1947 to 2019 January 25 |
| Suchfilter | Kein Filter |

| # | Suchbegriff | Ergebnis |
|---|--|----------|
| 1 | exp chronic hepatitis/ | 43494 |
| 2 | exp hepatitis C/ | 107276 |
| 3 | (Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp. | 206452 |
| 4 | 1 or 2 or 3 | 206452 |
| 5 | (ABT-493 or ABT493 or glecaprevir).mp. | 429 |
| 6 | (ABT-530 or ABT530 or pibrentasvir).mp. | 428 |
| 7 | 5 and 6 | 409 |
| 8 | 4 and 7 | 398 |

Datenbankname Medline
Suchoberfläche Ovid
Datum der Suche 26. Januar 2019
Zeitsegment Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present
Suchfilter Kein Filter

| # | Suchbegriff | Ergebnis |
|---|--|----------|
| 1 | exp Hepatitis C/ | 59886 |
| 2 | exp Hepatitis C, Chronic/ | 22540 |
| 3 | (Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp. | 116831 |
| 4 | 1 or 2 or 3 | 116831 |
| 5 | (ABT-493 or ABT493 or glecaprevir).mp. | 83 |
| 6 | (ABT-530 or ABT530 or pibrentasvir).mp. | 83 |
| 7 | 5 and 6 | 76 |
| 8 | 4 and 7 | 71 |

Datenbankname Cochrane
Suchoberfläche Ovid
Datum der Suche 26. Januar 2019
Zeitsegment EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials December 2018, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to January 23, 2019, 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 1st Quarter 2016
Suchfilter Kein Filter

| # | Suchbegriff | Ergebnis |
|---|--|----------|
| 1 | exp Hepatitis C/ | 3206 |
| 2 | exp Hepatitis C, Chronic/ | 1896 |
| 3 | (Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp. | 12745 |
| 4 | 1 or 2 or 3 | 12745 |
| 5 | (ABT-493 or ABT493 or glecaprevir).mp. | 53 |
| 6 | (ABT-530 or ABT530 or pibrentasvir).mp. | 52 |
| 7 | 5 and 6 | 51 |
| 8 | 4 and 7 | 51 |

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 | 25. Januar 2019 |
| 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 | 41 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | EU-CTR |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| Datum der Suche | 25. Januar 2019 |
| Suchstrategie | (ABT493 OR ABT-493 OR "ABT 493" OR Glecaprevir) AND (ABT530 OR ABT-530 OR "ABT 530" OR Pibrentasvir) |
| Treffer | 21 |

| | |
|------------------------|--|
| Studienregister | WHO-ICTRP |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx |
| Datum der Suche | 25. Januar 2019 |
| 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 | 45 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | PharmNet.Bund |
| Internetadresse | http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm |
| Datum der Suche | 25. Januar 2019 |
| 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 | 9 |

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | ClinicalTrials.gov |
| Internetadresse | http://clinicaltrials.gov/ct2/home |
| Datum der Suche | 25. Januar 2019 |
| 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 | 41 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | EU-CTR |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| Datum der Suche | 25. Januar 2019 |
| Suchstrategie | (ABT493 OR ABT-493 OR "ABT 493" OR Glecaprevir) AND (ABT530 OR ABT-530 OR "ABT 530" OR Pibrentasvir) |
| Treffer | 21 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | WHO-ICTRP |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx |
| Datum der Suche | 25. Januar 2019 |
| 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 | 45 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | PharmNet.bund |
| Internetadresse | http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm |
| Datum der Suche | 25. Januar 2019 |
| 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 | 9 |

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Register | Trefferzahl Anhang 4-B1 | Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1 | Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-12 |
|--|----------------------------|---|--|
| ClinicalTrials | 41 | 41 | 0 |
| EU-CTR | 21 | 21 | 0 |
| WHO ICTRP | 45 | 45 | 0 |
| PharmNet.Bund | 9 | 9 | 0 |
| Summe | $\Sigma = 116$ | $\Sigma = 116$ | $\Sigma = 0$ |
| Abkürzungen: EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization | | | |

Tabelle 4-68 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche (RCT)

| # | 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. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01995071 | A1: Falsche Population |
| (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. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02068222 | A2: Falsche 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. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02243280 | A1: Falsche Population |

| # | 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. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02243293 | A1: Falsche Population |
| (5) | NCT02296905 | Pharmacokinetics and Safety of ABT-493 and/or ABT-530 in Subjects With Normal and Impaired Hepatic Function. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296905 | A1: Falsche Population |
| (6) | NCT02441283 | A Study to Assess Resistance and Durability of Response to ABT-493 and/or ABT-530. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02441283 | A1: Falsche Population |
| (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. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446717 | A1: Falsche Population |
| (8) | NCT02604017 | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Subjects With Genotype 1 Infection. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02604017 | A1: Falsche Population |
| (9) | NCT02634008 | Treatment of Recently Acquired Hepatitis C With the 3D Regimen or G/P. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634008 | A1: Falsche Population |
| (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. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02636595 | A1: Falsche Population |
| (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. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640157 | A1: Falsche Population |
| (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. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640482 | A1: Falsche Population |

| # | 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. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02642432 | A1: Falsche Population |
| (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. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02651194 | A1: Falsche Population |
| (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. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02692703 | A1: Falsche Population |
| (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. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02707952 | A1: Falsche Population |
| (17) | 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. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723084 | A1: Falsche Population |
| (18) | 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. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738138 | A1: Falsche Population |
| (19) | 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. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939989 | A2: Falsche Intervention |
| (20) | NCT02966795 | A Study of of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 5 or 6 Infection. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02966795 | A2: Falsche Intervention |
| (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 (Expedition-5). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03069365 | A1: Falsche Population |

| # | Studiennummer | Studientitel/Zugriffsdatum/URL | Ausschlussgrund |
|------|---------------|--|------------------------|
| (22) | NCT03089944 | A Study of Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) in Treatment-Naive Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1-6 Infection and Compensated Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03089944 | A1: Falsche Population |
| (23) | NCT03092375 | Multi-Center, Randomized, Open-Label Study of G/P +/- RBV for NS5A + SOF Previously Treated GT1 HCV Subjects. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03092375 | A1: Falsche Population |
| (24) | NCT03117569 | Trial of Simplified Treatment Monitoring for 8 Weeks Glecaprevir/Pibrentasvir in Chronic Hepatitis C Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03117569 | A1: Falsche Population |
| (25) | NCT03123965 | Expanded Access to Glecaprevir/ Pibrentasvir. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123965 | A4: Falsche Endpunkte |
| (26) | NCT03164902 | Digimeds to Optimize Adherence in Patients With Hepatitis C and Increased Risk for Nonadherence. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03164902 | A1: Falsche Population |
| (27) | NCT03212521 | A Study to Evaluate Glecaprevir/Pibrentasvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1-6 Infection, With APRI (a Predictor of Hepatic Fibrosis) ≤ 1 , and Have Never Received HCV Treatment. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03212521 | A1: Falsche Population |
| (28) | NCT03219216 | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) in Treatment-Naive Adults in Brazil With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 - 6 Infection. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03219216 | A1: Falsche Population |
| (29) | NCT03222583 | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Treatment-Naive and Treatment-Experienced, Non-Cirrhotic Asian Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype (GT) 1 to GT6 Infection With or Without Human Immunodeficiency Virus Co-Infection. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03222583 | A1: Falsche Population |

| # | Studiennummer | Studientitel/Zugriffsdatum/URL | Ausschlussgrund |
|------|---------------|---|-------------------------|
| (30) | NCT03235349 | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Treatment- Naive and Treatment-Experienced Asian Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype (GT) 1 to GT6 Infection With Compensated Cirrhosis and With or Without Human Immunodeficiency Virus Co-Infection. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03235349 | A1: Falsche Population |
| (31) | NCT03303599 | Study of the Effectiveness and Clinical Practice Use of Glecaprevir Plus Pibrentasvir in Patients With Chronic Hepatitis C Genotypes 1 to 6. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03303599 | A1: Falsche Population |
| (32) | NCT03341871 | Glecaprevir/Pibrentasvir Drug Use Results Survey in Patients Infected With Hepatitis C Virus Genotype 1-6. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341871 | A5: Falscher Studientyp |
| (33) | NCT03364725 | Toward Elimination of Hepatitis C Virus (HCV): A Pilot Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03364725 | A1: Falsche Population |
| (34) | NCT03523871 | A Study of the Use of Hepatitis C Positive Donors for Hepatitis C Negative Lung Transplant Recipients With Post-transplant Treatment With Mavyret. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523871 | A1: Falsche Population |
| (35) | NCT03623568 | Direct Acting Antiviral Therapy in Donor HCV-positive to Recipient HCV-negative Kidney Transplant. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03623568 | A1: Falsche Population |
| (36) | NCT03627299 | Renal Transplants in Hepatitis C Negative Recipients With Nucleic Acid Positive Donors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03627299 | A1: Falsche Population |
| (37) | NCT03702218 | Hepatitis C Positive Donor Into Hepatitis C Negative Recipients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03702218 | A1: Falsche Population |
| (38) | NCT03740230 | An Observational Study of Maviret (Glecaprevir/Pibrentasvir) for Korean Chronic Hepatitis C Genotypes 1 to 6 Patients According to the Standard for Re-examination of New Drugs. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03740230 | A1: Falsche Population |
| (39) | NCT03776760 | Strategies for Hepatitis C Testing and Treatment in Aboriginal Communities That Lead to Elimination. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03776760 | A1: Falsche Population |

| # | Studiennummer | Studientitel/Zugriffsdatum/URL | Ausschlussgrund |
|---------------|----------------|---|------------------------|
| (40) | NCT03781726 | Multi-center Study to Transplant Hepatitis-C Infected Kidneys. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03781726 | A1: Falsche Population |
| (41) | 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. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03067129 | A: Falscher Studientyp |
| EU-CTR | | | |
| (42) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002925-36 | A1: Falsche Population |
| (43) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002927-90 | A1: Falsche Population |
| (44) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000452-24 | A1: Falsche Population |
| (45) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002087-17 | A1: Falsche Population |
| (46) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002272-24 | A1: Falsche Population |

| # | Studiennummer | Studientitel/Zugriffsdatum/URL | Ausschlussgrund |
|------|----------------|---|------------------------|
| (47) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002348-14 | A1: Falsche Population |
| (48) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002349-80 | A1: Falsche Population |
| (49) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002350-13 | A1: Falsche Population |
| (50) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002353-35 | A1: Falsche Population |
| (51) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003797-32 | A1: Falsche Population |
| (52) | 2015-005004-28 | Stratified Treatment OPTimisation for HCV-1 (STOPHCV-1). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005004-28 | A1: Falsche Population |

| # | Studiennummer | Studientitel/Zugriffsdatum/URL | Ausschlussgrund |
|------|----------------|--|--------------------------|
| (53) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005577-20 | A1: Falsche Population |
| (54) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005616-14 | A1: Falsche Population |
| (55) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002491-26 | A2: Falsche Intervention |
| (56) | 2016-003192-22 | A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) in Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 5 or 6 Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003192-22 | A1: Falsche Population |
| (57) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004182-60 | A1: Falsche Population |
| (58) | 2016-004876-23 | A Single Arm, Open Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) in Treatment Naïve Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1 – 6 [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004876-23 | A1: Falsche Population |

| # | Studiennummer | Studientitel/Zugriffsdatum/URL | Ausschlussgrund |
|------------------|------------------------|---|-------------------------|
| (59) | 2016-004967-38 | A Single Arm, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) in Treatment Naïve Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1, 2, 4, 5 or 6 In [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004967-38 | A1: Falsche Population |
| (60) | 2017-002008-28 | A prospective open label study to evaluate treatment of chronic HCV infection with glecaprevir/pibrentasvir in PWID attending a needle exchange program. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002008-28 | A1: Falsche Population |
| (61) | 2017-005179-21 | Four weeks treatment for chronic hepatitis C in patients under 50 years of age with no significant liver fibrosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005179-21 | A1: Falsche Population |
| (62) | 2016-004102-34 | An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Pediatric Subjects with Genotypes 1-6 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004102-34 | A5: Falscher Studientyp |
| WHO-ICTRP | | | |
| (63) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002087-17-HU | A1: Falsche Population |
| (64) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002272-24-DE | A1: Falsche Population |

| # | Studiennummer | Studientitel/Zugriffsdatum/URL | Ausschlussgrund |
|------|------------------------|--|--------------------------|
| (65) | 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. 2017. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002348-14-BE | A1: Falsche Population |
| (66) | 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. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002349-80-PT | A1: Falsche Population |
| (67) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002353-35-GB | A1: Falsche Population |
| (68) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003797-32-DE | A1: Falsche Population |
| (69) | EUCTR2015-005004-28-GB | Stratified Treatment OPTimisation for HCV-1 (STOPHCV-1). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005004-28-GB | A1: Falsche Population |
| (70) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005616-14-GB | A1: Falsche Population |
| (71) | 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. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002491-26-GB | A2: Falsche Intervention |
| (72) | EUCTR2017-002008-28-SE | A prospective open label study to evaluate treatment of chronic HCV infection with glecaprevir/pibrentasvir in PWID attending a needle exchange program. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002008-28-SE | A1: Falsche Population |

| # | Studiennummer | Studientitel/Zugriffsdatum/URL | Ausschlussgrund |
|------|------------------------|--|------------------------|
| (73) | EUCTR2017-005179-21-DK | Four weeks treatment for chronic hepatitis C in patients under 50 years of age with no significant liver fibrosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005179-21-DK | A1: Falsche Population |
| (74) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022567 | A1: Falsche Population |
| (75) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022569 | A1: Falsche Population |
| (76) | JPRN-UMIN000027428 | Retrospective cohort study of resistance associated substitutions and clinical course in Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir(PIB) treatment to hepatitis C virus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027428 | A1: Falsche Population |
| (77) | JPRN-UMIN000029781 | Efficacy and safety of glecaprevir and pibrentasvir in chronic hepatitis C patients with hemodialysis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029781 | A1: Falsche Population |
| (78) | JPRN-UMIN000030680 | Comprehensive analysis of iron and mineral-bone metabolism after HCV clearance by glecaprevir and pibrentasvir therapy in HCV-infected hemodialysis patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030680 | A1: Falsche Population |
| (79) | JPRN-UMIN000031098 | Identification of Biomarkers for Prediction of Hepatocellular Carcinoma after Elimination of Hepatitis C Virus by Antiviral Medicines, maviret. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031098 | A1: Falsche Population |
| (80) | JPRN-UMIN000032073 | Safety and efficacy of Glecaprevir / Pibrentasvir combination therapy for chronic hepatitis C - including hemodialysis patients -. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032073 | A1: Falsche Population |

| # | Studiennummer | Studientitel/Zugriffsdatum/URL | Ausschlussgrund |
|------|---------------|--|------------------------|
| (81) | 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. 2017. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01995071 | A1: Falsche Population |
| (82) | 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. 2017. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02068222 | A1: Falsche Population |
| (83) | 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. 2017. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02243280 | A1: Falsche Population |
| (84) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02243293 | A1: Falsche Population |
| (85) | NCT02441283 | A Study to Assess Resistance and Durability of Response to ABT-493 and/or ABT-530. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02441283 | A1: Falsche Population |
| (86) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02446717 | A1: Falsche Population |
| (87) | NCT02634008 | Treatment of Recently Acquired Hepatitis C With the 3D Regimen or G/P. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02634008 | A1: Falsche Population |
| (88) | 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). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02692703 | A1: Falsche Population |

| # | Studiennummer | Studientitel/Zugriffsdatum/URL | Ausschlussgrund |
|------|---------------|---|--------------------------|
| (89) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02707952 | A1: Falsche Population |
| (90) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02723084 | A1: Falsche Population |
| (91) | 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. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02738138 | A1: Falsche Population |
| (92) | NCT02939989 | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Combination With Sofosbuvir and Ribavirin in Participants With Hepatitis C Virus Who Did Not Respond to Treatment in a Previous AbbVie Clinical Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02939989 | A2: Falsche Intervention |
| (93) | NCT02966795 | A Study of of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 5 or 6 Infection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02966795 | A1: Falsche Population |
| (94) | 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 (Expedition-5). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03069365 | A1: Falsche Population |
| (95) | NCT03089944 | A Study of Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) in Treatment-Naive Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1-6 Infection and Compensated Cirrhosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03089944 | A1: Falsche Population |
| (96) | NCT03092375 | Multi-Center, Randomized, Open-Label Study of G/P +/- RBV for NS5A + SOF Previously Treated GT1 HCV Subjects. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03092375 | A1: Falsche Population |

| # | Studiennummer | Studientitel/Zugriffsdatum/URL | Ausschlussgrund |
|-------|---------------|--|-------------------------|
| (97) | NCT03117569 | Trial of Simplified Treatment Monitoring for 8 Weeks Glecaprevir/Pibrentasvir in Chronic Hepatitis C Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03117569 | A1: Falsche Population |
| (98) | NCT03123965 | Expanded Access to Glecaprevir/ Pibrentasvir. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03123965 | A5: Falscher Studientyp |
| (99) | NCT03212521 | A Study to Evaluate Glecaprevir/Pibrentasvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1-6 Infection, With APRI (a Predictor of Hepatic Fibrosis) = 1, and Have Never Received HCV Treatment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03212521 | A1: Falsche Population |
| (100) | NCT03219216 | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) in Treatment-Naive Adults in Brazil With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 - 6 Infection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03219216 | A1: Falsche Population |
| (101) | NCT03222583 | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Treatment-Naive and Treatment-Experienced, Non-Cirrhotic Asian Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype (GT) 1 to GT6 Infection With or Without Human Immunodeficiency Virus Co-Infection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03222583 | A1: Falsche Population |
| (102) | NCT03235349 | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Treatment- Naive and Treatment-Experienced Asian Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype (GT) 1 to GT6 Infection With Compensated Cirrhosis and With or Without Human Immunodeficiency Virus Co-Infection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03235349 | A1: Falsche Population |
| (103) | NCT03364725 | Toward Elimination of Hepatitis C Virus (HCV): A Pilot Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03364725 | A1: Falsche Population |
| (104) | NCT03623568 | Direct Acting Antiviral Therapy in Donor HCV-positive to Recipient HCV-negative Kidney Transplant. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03623568 | A1: Falsche Population |

| # | Studiennummer | Studientitel/Zugriffsdatum/URL | Ausschlussgrund |
|----------------------|----------------|--|-------------------------|
| (105) | NCT03627299 | Renal Transplants in Hepatitis C Negative Recipients With Nucleic Acid Positive Donors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03627299 | A1: Falsche Population |
| (106) | NCT03776760 | Strategies for Hepatitis C Testing and Treatment in Aboriginal Communities That Lead to Elimination. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03776760 | A1: Falsche Population |
| (107) | 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. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03067129 | A1: Falscher Studientyp |
| PharmNet.Bund | | | |
| (108) | 2015-005577-20 | A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1-6 Infection and Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Co-infection (EXPEDITION-2). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A1: Falsche Population |
| (109) | 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 Clinical Studies for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A1: Falsche Population |
| (110) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A1: Falsche Population |
| (111) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A1: Falsche Population |

| # | Studiennummer | Studientitel/Zugriffsdatum/URL | Ausschlussgrund |
|-------|----------------|--|-------------------------|
| (112) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A1: Falsche Population |
| (113) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A1: Falsche Population |
| (114) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A1: Falsche Population |
| (115) | 2016-004876-23 | A Single Arm, Open Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir(GLE)/Pibrentasvir(PIB) in Treatment Naïve Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1 - 6 Infection and Aspartate aminotransferase to Platelet Ratio Index (APRI) <= 1. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A1: Falsche Population |
| (116) | 2016-004102-34 | An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Pediatric Subjects with Genotypes. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A1: Falscher Studientyp |

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

| Register | Trefferzahl Anhang 4-B1 | Ausgeschlossene Registerinträge Anhang 4-D1 | Eingeschlossene Registerinträge Tabelle 4-32 |
|--|----------------------------|--|---|
| ClinicalTrials | 41 | 40 (Position 1-40) | 1 |
| EU-CTR | 21 | 20 (Position 41-60) | 1 |
| WHO ICTRP | 45 | 44 (Position 61-104) | 1 |
| PharmNet.Bund | 9 | 8 (Position 105-112) | 1 |
| Summe | $\Sigma = 116$ | $\Sigma = 112$ | $\Sigma = 4$ |
| Abkürzungen: EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International clinical trials registry platform; WHO: World Health Organization | | | |

Tabelle 4-69 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche (weitere Untersuchungen)

| # | 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. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01995071 | A1: Falsche Population |
| (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. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02068222 | A2: Falsche 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. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02243280 | A1: Falsche Population |
| (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. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02243293 | A1: Falsche Population |
| (5) | NCT02296905 | Pharmacokinetics and Safety of ABT-493 and/or ABT-530 in Subjects With Normal and Impaired Hepatic Function. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296905 | A1: Falsche Population |

| # | Studiennummer | Studientitel/Zugriffsdatum/URL | Ausschlussgrund |
|------|---------------|--|------------------------|
| (6) | NCT02441283 | A Study to Assess Resistance and Durability of Response to ABT-493 and/or ABT-530. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02441283 | A1: Falsche Population |
| (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. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446717 | A1: Falsche Population |
| (8) | NCT02604017 | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Subjects With Genotype 1 Infection. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02604017 | A1: Falsche Population |
| (9) | NCT02634008 | Treatment of Recently Acquired Hepatitis C With the 3D Regimen or G/P. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634008 | A1: Falsche Population |
| (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. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02636595 | A1: Falsche Population |
| (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. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640157 | A1: Falsche Population |
| (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. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640482 | A1: Falsche Population |
| (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. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02642432 | A1: Falsche Population |
| (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. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02651194 | A1: Falsche Population |

| # | Studiennummer | Studientitel/Zugriffsdatum/URL | Ausschlussgrund |
|------|---------------|--|--------------------------|
| (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. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02692703 | A1: Falsche Population |
| (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. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02707952 | A1: Falsche Population |
| (17) | 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. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723084 | A1: Falsche Population |
| (18) | 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. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738138 | A1: Falsche Population |
| (19) | 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. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939989 | A2: Falsche Intervention |
| (20) | NCT02966795 | A Study of of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 5 or 6 Infection. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02966795 | A2: Falsche Intervention |
| (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 (Expedition-5). ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03069365 | A1: Falsche Population |
| (22) | NCT03089944 | A Study of Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) in Treatment-Naive Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1-6 Infection and Compensated Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03089944 | A1: Falsche Population |
| (23) | NCT03092375 | Multi-Center, Randomized, Open-Label Study of G/P +/- RBV for NS5A + SOF Previously Treated GT1 HCV Subjects. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03092375 | A1: Falsche Population |

| # | Studiennummer | Studientitel/Zugriffsdatum/URL | Ausschlussgrund |
|------|---------------|---|------------------------|
| (24) | NCT03117569 | Trial of Simplified Treatment Monitoring for 8 Weeks Glecaprevir/Pibrentasvir in Chronic Hepatitis C Patients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03117569 | A1: Falsche Population |
| (25) | NCT03123965 | Expanded Access to Glecaprevir/ Pibrentasvir. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123965 | A4: Falsche Endpunkte |
| (26) | NCT03164902 | Digimeds to Optimize Adherence in Patients With Hepatitis C and Increased Risk for Nonadherence. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03164902 | A1: Falsche Population |
| (27) | NCT03212521 | A Study to Evaluate Glecaprevir/Pibrentasvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1-6 Infection, With APRI (a Predictor of Hepatic Fibrosis) ≤ 1 , and Have Never Received HCV Treatment. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03212521 | A1: Falsche Population |
| (28) | NCT03219216 | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) in Treatment-Naive Adults in Brazil With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 - 6 Infection. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03219216 | A1: Falsche Population |
| (29) | NCT03222583 | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Treatment-Naive and Treatment-Experienced, Non-Cirrhotic Asian Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype (GT) 1 to GT6 Infection With or Without Human Immunodeficiency Virus Co-Infection. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03222583 | A1: Falsche Population |
| (30) | NCT03235349 | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Treatment- Naive and Treatment-Experienced Asian Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype (GT) 1 to GT6 Infection With Compensated Cirrhosis and With or Without Human Immunodeficiency Virus Co-Infection. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03235349 | A1: Falsche Population |
| (31) | NCT03303599 | Study of the Effectiveness and Clinical Practice Use of Glecaprevir Plus Pibrentasvir in Patients With Chronic Hepatitis C Genotypes 1 to 6. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03303599 | A1: Falsche Population |

| # | Studiennummer | Studientitel/Zugriffsdatum/URL | Ausschlussgrund |
|---------------|----------------|---|-------------------------|
| (32) | NCT03341871 | Glecaprevir/Pibrentasvir Drug Use Results Survey in Patients Infected With Hepatitis C Virus Genotype 1-6. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341871 | A5: Falscher Studientyp |
| (33) | NCT03364725 | Toward Elimination of Hepatitis C Virus (HCV): A Pilot Study. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03364725 | A1: Falsche Population |
| (34) | NCT03523871 | A Study of the Use of Hepatitis C Positive Donors for Hepatitis C Negative Lung Transplant Recipients With Post-transplant Treatment With Mavyret. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523871 | A1: Falsche Population |
| (35) | NCT03623568 | Direct Acting Antiviral Therapy in Donor HCV-positive to Recipient HCV-negative Kidney Transplant. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03623568 | A1: Falsche Population |
| (36) | NCT03627299 | Renal Transplants in Hepatitis C Negative Recipients With Nucleic Acid Positive Donors. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03627299 | A1: Falsche Population |
| (37) | NCT03702218 | Hepatitis C Positive Donor Into Hepatitis C Negative Recipients. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03702218 | A1: Falsche Population |
| (38) | NCT03740230 | An Observational Study of Maviret (Glecaprevir/Pibrentasvir) for Korean Chronic Hepatitis C Genotypes 1 to 6 Patients According to the Standard for Re-examination of New Drugs. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03740230 | A1: Falsche Population |
| (39) | NCT03776760 | Strategies for Hepatitis C Testing and Treatment in Aboriginal Communities That Lead to Elimination. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03776760 | A1: Falsche Population |
| (40) | NCT03781726 | Multi-center Study to Transplant Hepatitis-C Infected Kidneys. ClinicalTrials.gov. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03781726 | A1: Falsche Population |
| EU-CTR | | | |
| (41) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002925-36 | A1: Falsche Population |

| # | Studiennummer | Studientitel/Zugriffsdatum/URL | Ausschlussgrund |
|------|----------------|--|------------------------|
| (42) | 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 Hepatitis [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002927-90 | A1: Falsche Population |
| (43) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000452-24 | A1: Falsche Population |
| (44) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002087-17 | A1: Falsche Population |
| (45) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002272-24 | A1: Falsche Population |
| (46) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002348-14 | A1: Falsche Population |
| (47) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002349-80 | A1: Falsche Population |

| # | Studiennummer | Studientitel/Zugriffsdatum/URL | Ausschlussgrund |
|------|----------------|--|------------------------|
| (48) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002350-13 | A1: Falsche Population |
| (49) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002353-35 | A1: Falsche Population |
| (50) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003797-32 | A1: Falsche Population |
| (51) | 2015-005004-28 | Stratified Treatment OPTimisation for HCV-1 (STOPHCV-1). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005004-28 | A1: Falsche Population |
| (52) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005577-20 | A1: Falsche Population |
| (53) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005616-14 | A1: Falsche Population |

| # | Studiennummer | Studientitel/Zugriffsdatum/URL | Ausschlussgrund |
|------|----------------|---|--------------------------|
| (54) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002491-26 | A2: Falsche Intervention |
| (55) | 2016-003192-22 | A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) in Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 5 or 6 Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003192-22 | A1: Falsche Population |
| (56) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004182-60 | A1: Falsche Population |
| (57) | 2016-004876-23 | A Single Arm, Open Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) in Treatment Naïve Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1 – 6 [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004876-23 | A1: Falsche Population |
| (58) | 2016-004967-38 | A Single Arm, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) in Treatment Naïve Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1, 2, 4, 5 or 6 In [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004967-38 | A1: Falsche Population |
| (59) | 2017-002008-28 | A prospective open label study to evaluate treatment of chronic HCV infection with glecaprevir/pibrentasvir in PWID attending a needle exchange program. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002008-28 | A1: Falsche Population |

| # | Studiennummer | Studientitel/Zugriffsdatum/URL | Ausschlussgrund |
|------------------|------------------------|---|------------------------|
| (60) | 2017-005179-21 | Four weeks treatment for chronic hepatitis C in patients under 50 years of age with no significant liver fibrosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005179-21 | A1: Falsche Population |
| WHO-ICTRP | | | |
| (61) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002087-17-HU | A1: Falsche Population |
| (62) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002272-24-DE | A1: Falsche Population |
| (63) | 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. 2017. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002348-14-BE | A1: Falsche Population |
| (64) | 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. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002349-80-PT | A1: Falsche Population |
| (65) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002353-35-GB | A1: Falsche Population |
| (66) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003797-32-DE | A1: Falsche Population |

| # | Studiennummer | Studientitel/Zugriffsdatum/URL | Ausschlussgrund |
|------|------------------------|--|--------------------------|
| (67) | EUCTR2015-005004-28-GB | Stratified Treatment Optimisation for HCV-1 (STOPHCV-1). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005004-28-GB | A1: Falsche Population |
| (68) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005616-14-GB | A1: Falsche Population |
| (69) | 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. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002491-26-GB | A2: Falsche Intervention |
| (70) | EUCTR2017-002008-28-SE | A prospective open label study to evaluate treatment of chronic HCV infection with glecaprevir/pibrentasvir in PWID attending a needle exchange program. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002008-28-SE | A1: Falsche Population |
| (71) | EUCTR2017-005179-21-DK | Four weeks treatment for chronic hepatitis C in patients under 50 years of age with no significant liver fibrosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005179-21-DK | A1: Falsche Population |
| (72) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022567 | A1: Falsche Population |
| (73) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022569 | A1: Falsche Population |
| (74) | JPRN-UMIN000027428 | Retrospective cohort study of resistance associated substitutions and clinical course in Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir(PIB) treatment to hepatitis C virus. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027428 | A1: Falsche Population |

| # | Studiennummer | Studientitel/Zugriffsdatum/URL | Ausschlussgrund |
|------|--------------------|--|------------------------|
| (75) | JPRN-UMIN000029781 | Efficacy and safety of glecaprevir and pibrentasvir in chronic hepatitis C patients with hemodialysis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029781 | A1: Falsche Population |
| (76) | JPRN-UMIN000030680 | Comprehensive analysis of iron and mineral-bone metabolism after HCV clearance by glecaprevir and pibrentasvir therapy in HCV-infected hemodialysis patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030680 | A1: Falsche Population |
| (77) | JPRN-UMIN000031098 | Identification of Biomarkers for Prediction of Hepatocellular Carcinoma after Elimination of Hepatitis C Virus by Antiviral Medicines, mavilet. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031098 | A1: Falsche Population |
| (78) | JPRN-UMIN000032073 | Safety and efficacy of Glecaprevir / Pibrentasvir combination therapy for chronic hepatitis C - including hemodialysis patients -. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032073 | A1: Falsche Population |
| (79) | 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. 2017. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01995071 | A1: Falsche Population |
| (80) | 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. 2017. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02068222 | A1: Falsche Population |
| (81) | 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. 2017. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02243280 | A1: Falsche Population |

| # | Studiennummer | Studientitel/Zugriffsdatum/URL | Ausschlussgrund |
|------|---------------|--|------------------------|
| (82) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02243293 | A1: Falsche Population |
| (83) | NCT02441283 | A Study to Assess Resistance and Durability of Response to ABT-493 and/or ABT-530. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02441283 | A1: Falsche Population |
| (84) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02446717 | A1: Falsche Population |
| (85) | NCT02634008 | Treatment of Recently Acquired Hepatitis C With the 3D Regimen or G/P. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02634008 | A1: Falsche Population |
| (86) | 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). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02692703 | A1: Falsche Population |
| (87) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02707952 | A1: Falsche Population |
| (88) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02723084 | A1: Falsche Population |
| (89) | 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. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02738138 | A1: Falsche Population |

| # | Studiennummer | Studientitel/Zugriffsdatum/URL | Ausschlussgrund |
|------|---------------|---|--------------------------|
| (90) | NCT02939989 | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Combination With Sofosbuvir and Ribavirin in Participants With Hepatitis C Virus Who Did Not Respond to Treatment in a Previous AbbVie Clinical Study. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02939989 | A2: Falsche Intervention |
| (91) | NCT02966795 | A Study of of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 5 or 6 Infection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02966795 | A1: Falsche Population |
| (92) | 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 (Expedition-5). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03069365 | A1: Falsche Population |
| (93) | NCT03089944 | A Study of Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) in Treatment-Naive Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1-6 Infection and Compensated Cirrhosis. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03089944 | A1: Falsche Population |
| (94) | NCT03092375 | Multi-Center, Randomized, Open-Label Study of G/P +/- RBV for NS5A + SOF Previously Treated GT1 HCV Subjects. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03092375 | A1: Falsche Population |
| (95) | NCT03117569 | Trial of Simplified Treatment Monitoring for 8 Weeks Glecaprevir/Pibrentasvir in Chronic Hepatitis C Patients. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03117569 | A1: Falsche Population |
| (96) | NCT03123965 | Expanded Access to Glecaprevir/ Pibrentasvir. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03123965 | A5: Falscher Studientyp |
| (97) | NCT03212521 | A Study to Evaluate Glecaprevir/Pibrentasvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1-6 Infection, With APRI (a Predictor of Hepatic Fibrosis) = 1, and Have Never Received HCV Treatment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03212521 | A1: Falsche Population |

| # | Studiennummer | Studientitel/Zugriffsdatum/URL | Ausschlussgrund |
|----------------------|---------------|---|------------------------|
| (98) | NCT03219216 | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) in Treatment-Naive Adults in Brazil With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 - 6 Infection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03219216 | A1: Falsche Population |
| (99) | NCT03222583 | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Treatment-Naive and Treatment-Experienced, Non-Cirrhotic Asian Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype (GT) 1 to GT6 Infection With or Without Human Immunodeficiency Virus Co-Infection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03222583 | A1: Falsche Population |
| (100) | NCT03235349 | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Asian Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype (GT) 1 to GT6 Infection With Compensated Cirrhosis and With or Without Human Immunodeficiency Virus Co-Infection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03235349 | A1: Falsche Population |
| (101) | NCT03364725 | Toward Elimination of Hepatitis C Virus (HCV): A Pilot Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03364725 | A1: Falsche Population |
| (102) | NCT03623568 | Direct Acting Antiviral Therapy in Donor HCV-positive to Recipient HCV-negative Kidney Transplant. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03623568 | A1: Falsche Population |
| (103) | NCT03627299 | Renal Transplants in Hepatitis C Negative Recipients With Nucleic Acid Positive Donors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03627299 | A1: Falsche Population |
| (104) | NCT03776760 | Strategies for Hepatitis C Testing and Treatment in Aboriginal Communities That Lead to Elimination. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03776760 | A1: Falsche Population |
| PharmNet.Bund | | | |

| # | Studiennummer | Studientitel/Zugriffsdatum/URL | Ausschlussgrund |
|-------|----------------|--|------------------------|
| (105) | 2015-005577-20 | A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1-6 Infection and Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Co-infection (EXPEDITION-2). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A1: Falsche Population |
| (106) | 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 Clinical Studies for the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A1: Falsche Population |
| (107) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A1: Falsche Population |
| (108) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A1: Falsche Population |
| (109) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A1: Falsche Population |
| (110) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A1: Falsche Population |

| # | Studiennummer | Studientitel/Zugriffsdatum/URL | Ausschlussgrund |
|-------|----------------|--|------------------------|
| (111) | 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: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A1: Falsche Population |
| (112) | 2016-004876-23 | A Single Arm, Open Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir(GLE)/Pibrentasvir(PIB) in Treatment Naïve Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1 - 6 Infection and Aspartate aminotransferase to Platelet Ratio Index (APRI) <= 1. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 25.01.2019]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html | A1: Falsche Population |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | <p>Monoinfizierte. 2010 starben etwa 0,5 Mio. Patienten weltweit aufgrund einer HCV-Infektion. Eine erfolgreiche Behandlung kann das Risiko des Krankheitsfortschritts, des krankheitsbezogenen Todes sowie der Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms signifikant reduzieren. Insbesondere für pädiatrische Patienten ist auch hier Handlungsbedarf, die Erkrankung schnell, wirksam und sicher zu behandeln.</p> |
| | Methoden | |
| 3 | Patienten (z. B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan) | <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männliche oder weibliche (prämenarch und nicht sexuell aktiv, dauerhaft chirurgisch sterilisiert oder mindestens seit einem Jahr eine im Protokoll spezifizierte Verhütungsmethode verwendend) Patienten zwischen ≥ 3 bis < 18 Jahre zum Zeitpunkt des Einschlusses • Positive Anti-HCV-Antikörper und Plasma-HCV-RNA-Viruslast ≥ 1000 IU/mL bei Screening • Chronische HCV-Infektion definiert als positiv für Anti-HCV-Antikörper oder HCV-RNA für mindestens sechs Monate vor Screening • Patienten mit HIV-1-Infektion müssen eine dauerhafte antiretrovirale Therapie (geeignetes Therapieregime wie im Protokoll beschrieben) für mindestens acht Wochen vor Screening erhalten haben. • Das Gewicht der Patienten muss innerhalb der empfohlenen Gewichtsspanne ihres Alters zum Zeitpunkt des Screenings liegen. Patienten, die außerhalb der empfohlenen Gewichtsspanne ihres Alters zum Zeitpunkt des Screenings liegen, konnten in den Sicherheits- und Wirksamkeitsteil der Studie nach Zustimmung des medizinischen Direktors des therapeutischen Gebiets aufgenommen werden. • Für Patienten des Teil 1 der Studie: Bereitschaft zum Schlucken einer Tablette <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Weibliche Patienten, die schwanger sind oder stillen oder die erwägen, während der Studie bis ungefähr 30 Tage nach der |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>letzten Dosis der Studienmedikation schwanger zu werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktueller (bis zu sechs Monate vor Gabe der Studienmedikation) Drogen- oder Alkoholmissbrauch, der nach Meinung des Prüfarztes die Beachtung des Protokolls verhindern könnte. • Lebererkrankung anderer Ursachen außer der chronischen HCV-Infektion • Aktuelle HBV-Infektion beim Screening-Test; definiert als <ul style="list-style-type: none"> ○ Positives Testergebnis für das Hepatitis-B-Oberflächenantigen ○ HBV-RNA > LLOQ bei Patienten mit isoliertem positivem Anti-Hepatitis-B-Antikörper • Aktuelle oder frühere Child-Pugh-B oder -C-Klassifikation (Child-Pugh-Score ≥ 7) oder klinische Leberdekompensation wie Aszites (nach körperlicher Untersuchung), Varizenblutung oder hepatischer Enzephalopathie • Bestätigtes hepatozelluläres Karzinom • Bedenken des Prüfarztes, dass der Patient aus jeglichem Grund ein ungeeigneter Kandidat ist, um G/P zu erhalten • Vorgeschichte einer schweren, lebensbedrohlichen oder anderer erheblicher Empfindlichkeit gegenüber eines Bindemittels der Studienmedikation <p>Wichtige Gründe für einen Studienabbruch von individuellen Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestätigter Anstieg der HCV-RNA von Nadir (definiert als zwei aufeinanderfolgende HCV-RNA-Messungen > 1 log₁₀ IU/mL über Nadir) zu jeglichem Zeitpunkt der Behandlung • Bestätigte HCV-RNA ≥ 100 IU/mL (definiert als zwei aufeinanderfolgende HCV-RNA-Messungen ≥ 100 IU/mL) nach HCV-RNA < LLOQ während der Behandlung |
| 4 | Intervention | <p>Global:</p> <p>Therapienaive HCV-GT1-6-Patienten ohne Zirrhose sowie vorbehandelte HCV-GT1-, 2-, 4-6-Patienten ohne Zirrhose: G/P 300 mg/1200 mg oral für 8 Wochen</p> <p>Therapienaive HCV-GT1-6-Patienten mit Zirrhose sowie vorbehandelte HCV-GT1-, 2-,</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>4-6-Patienten mit Zirrhose: G/P 300 mg/1200 mg oral für 12 Wochen</p> <p>Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten: G/P 300 mg/1200 mg oral für 16 Wochen</p> <p>Japanische Patienten: Therapienaive und IFN-vorbehandelte HCV-GT1-, 2-Patienten ohne Zirrhose: G/P 300 mg/1200 mg oral für 8 Wochen</p> <p>Therapienaive und IFN-vorbehandelte HCV-GT1-, 2-Patienten ohne Zirrhose, therapienaive und IFN-vorbehandelte HCV-GT3-6-Patienten ohne und mit Zirrhose, SOF-vorbehandelte HCV-GT1-6-Patienten: G/P 300 mg/1200 mg oral für 12 Wochen</p> |
| 5 | Ziele | <p>Primäre Fragestellungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve und Beurteilung der Pharmakokinetik von G/P von pädiatrischen Patienten nach den verschiedenen Dosierungen nach Altersgruppe • Auswertung der Sicherheit und Verträglichkeit von G/P nach Altersgruppe, Zirrhosestatus und über alle Patienten hinweg |
| 6 | Zielkriterien (z. B. Methoden zur Datengewinnung) | <p>Primäres Zielkriterium: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von GLE und PIB geschätzt durch eine nicht kompartimentelle pharmakokinetische Analyse oder eine populationspharmakokinetische Analyse. Für in Japan eingeschlossene Patienten werden die pharmakokinetischen Parameter separat zusammengefasst.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maximum der beobachteten Plasmakonzentration (C_{max}) und Plasmaclearance von GLE und PIB • Anteil an Patienten mit SVR₁₂ in jeder Altersgruppe und gesamt • Anteil an Patienten mit virologischem Versagen während der Behandlung (definiert als bestätigter Anstieg von $> 1 \log_{10}$ IU/mL über Nadir während der Behandlung, bestätigte HCV-RNA ≥ 100 IU/mL nach HCV-RNA $< \text{LLOQ}$ während der Behandlung oder HCV-RNA $\geq \text{LLOQ}$ am Ende der Behandlung nach |

| | | |
|--|--|---|
| | | <p>mindestens 6 Wochen Behandlung) in jeder Altersgruppe und gesamt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit HCV-Relapse (definiert als bestätigte HCV-RNA \geq LLOQ zwischen dem Ende der Behandlung und 12 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation bei Patienten, die die Behandlung wie geplant mit HCV-RNA $<$ LLOQ am Ende der Behandlung abgeschlossen haben; ohne Patienten mit Reinfektion) in jeder Altersgruppe und gesamt • Anteil an Patienten mit Reinfektion in jeder Altersgruppe und gesamt • Beurteilung der Annehmbarkeit des pädiatrischen Präparats in jeder Altersgruppe und gesamt <p>Weitere Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit HCV-RNA $<$ LLOQ zu jeder Post-Baseline-Visite während der Behandlungsphase • Anteil an Patienten mit SVR₄ in jeder Altersgruppe und gesamt • Anteil an Patienten mit SVR₂₄ in jeder Altersgruppe und gesamt • Anteil an Patienten mit Relapse nach Erreichen der SVR₁₂ in jeder Altersgruppe und gesamt • Veränderung von Baseline bei allen Post-Baseline-Visiten des Fibrotest-Scores und des APRI in jeder Altersgruppe und gesamt <p>PRO:</p> <p>Explorative Analysen bezüglich PROs wurden anhand des PedsQL-Fragebogen durchgeführt.</p> <p>HCV-Resistenz:</p> <p>Resistenzanalysen wurden nach folgenden Kriterien analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HCV-Medikamenten Resistenz • HCV Genotyp/Subtyp • HIV-Medikamenten Resistenz <p>Sicherheit:</p> <p>Die sekundären Sicherheitsendpunkte waren die Raten an UEs und klinisch signifikante Laborabnormalitäten. Jeder Patient, der mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hat, wurde in die Sicherheitsanalysen eingeschlossen.</p> |
|--|--|---|

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>Pharmakokinetik:</p> <p>Plasmakonzentrationen von GLE und PIB wurden zusammengefasst für Patienten in Part 1 und Part 2 nach Altersgruppe und Gesamt. Nicht-kompartimentelle Pharmakokinetik-Analysen oder Populations-Pharmakokinetik Analysen sollten durchgeführt werden, um potentielle GLE und PIB Dosis-Modifikationen in jeder Altersgruppe zu ermöglichen.</p> |
| 7 | Fallzahlbestimmung | <p>Es ist geplant, ungefähr 125 Patienten in die Studie einzuschließen. Der primäre pharmakokinetische Endpunkt war die AUC von GLE und PIB. Aus praktischen Erwägungen erwartete man eine größere Zahl an Jugendlichen in dieser Population im Vergleich zu den jüngeren Alterskohorten. Die vorgeschlagene Fallzahl von 48 Patienten (ungefähr 12 Patienten in jeder Alterskohorte) für die intensive pharmakokinetische Stichprobe (unabhängig für die Auswahl an Patienten in Japan) wird als adäquat betrachtet, um die Pharmakokinetik von GLE und PIB zu charakterisieren und damit die Dosiswahl für pädiatrische Patienten zu ermöglichen.</p> <p>Ungefähr 10 Patienten werden in eine zusätzliche pharmakokinetische Stichprobe eingeschlossen, um die Charakterisierung von GLE und PIB für Kinder aus Japan zu unterstützen.</p> <p>Zusätzliche Patienten werden eingeschlossen, um die vorgeschlagene Fallzahl von 125 Patienten zu erreichen und somit Informationen zu Sicherheit und Wirksamkeit zu liefern.</p> |
| 8 | Zuordnungsmethode | <p>Allen Patienten wurde beim Screening mit Hilfe eines IRT eine individuelle Patientenummer zugeordnet.</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> <ul style="list-style-type: none"> • ITT-Population: Alle eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Basis für Demografie und Baselinecharakteristika, medizinische |

| | | |
|--|--|---|
| | | <p>Vorgeschichte, Medikation, Exposition und Compliance, Wirksamkeit.</p> <ul style="list-style-type: none"> • mITT-VF-Population: ITT-Population ohne Patienten, die SVR₁₂ nicht erreichten aus anderen Gründen als virologisches Versagen. • Safety-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Basis für die Beurteilung der Sicherheit. In dieser Studie entspricht die Safety-Population der ITT-Population. <p>Das primäre Zielkriterium ist die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von GLE und PIB, geschätzt durch eine nicht kompartimentelle pharmakokinetische Analyse oder eine populationspharmakokinetische Analyse. Für das geometrische Mittel der AUC wird ein 95 %-KI berechnet. Für in Japan eingeschlossene Patienten werden die pharmakokinetischen Parameter separat zusammengefasst.</p> <p>Zu den sekundären Zielkriterien: Anzahl und Anteil an Patienten mit SVR₁₂ wird zusammengefasst zusammen mit einem zweiseitigen 95 %-KI, berechnet mittels der Normalverteilungsapproximation der Binomialverteilung, außer die Anzahl an Patienten, die SVR₁₂ nicht erreichen, ist kleiner als 5, dann wird die Wilson's Score Methode zur Berechnung des KIs verwendet. Zusätzlich wird eine Zusammenfassung der Gründe für das Nichterreichen der SVR₁₂ (z. B. virologisches Versagen während der Behandlung, Relapse, Reinfektion, andere) für jede Altersgruppe zur Verfügung gestellt. Für die Analyse von virologischem Versagen während der Behandlung, Relapse und Reinfektion werden die Anzahlen und Anteile an Patienten zusammengefasst zusammen mit einem zweiseitigen 95 %-KI nach der Wilson-Score-Methode.</p> <p>Für die Beurteilung des Geschmacks/der Akzeptanz wird die Anzahl und der Anteil an Patienten für jede kategorisierte Antwortmöglichkeit zu den Fragen zu jeder möglichen Behandlungsvisite dargestellt.</p> <p>Folgende Subgruppenanalysen sind im SAP präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HCV-GT |
|--|--|---|

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Vorbehandlung • Art der Vorbehandlung • Geschlecht • Rasse • Ethnie • Geografische Region • Größe z-Score • BMI z-Score • Compliance zur Studienmedikation • Baseline-Fibrosestatus • Zirrhosestatus • Baseline-HCV-RNA • Baseline-Thrombozytenzahl • Baseline-Albumin • Intravenöser Drogenkonsum • Gleichzeitige Einnahme von Protonenpumpenhemmer • Gleichzeitige Einnahme von Statinen <p>Nur für Patienten mit Zirrhose:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline-Child-Pugh-Score • Baseline-Thrombozytenzahl • Baseline-Albumin <p>Für jede Subgruppenvariable wird der Anteil an Patienten mit SVR₁₂ auf Grundlage der ITT-Population zusammen mit dem zweiseitigen 95 %-Wilson-Score-KI dargestellt.</p> <p>Sensitivitätsanalyse für SVR₁₂:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Anteil an Patienten mit SVR₁₂ auf Grundlage der mITT-VF-Population (ITT-Population ohne Patienten, die SVR₁₂ nicht erreichten aus anderen Gründen als virologisches Versagen) mit dem zweiseitigen 95 %-Wilson-Score-KI <p>Ein zweiseitiges 95 %-Wilson-Score-KI wird berechnet, falls dieses nicht bereits für die primäre Analyse berechnet wurde.</p> |
| | Resultate | |
| 12 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle | Siehe Flow-Chart |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|-----------------------|---|
| 13 | Aufnahme/Rekrutierung | Erste Visite des ersten Patienten: 20. März 2017 Letzte Visite des letzten Patienten (für den für das Dossier relevanten Datenschnitt): 16. Juli 2018 |
| Abkürzungen: APRI: Aspartat-Aminotransferase -Thrombozyten-Verhältnis-Index; AUC: Area under the curve; BMI: Body-Mass-Index; GLE: Glecaprevir; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IFN: Interferon; IRT: Interactive response technology; ITT: Intention to treat; IU: Internationale Einheit; KI: Konfidenzintervall; LLOQ: Untere Quantifizierungsgrenze; mITT: Modified intention to treat; PIB: Pibrentasvir; QD: Einmal täglich (quaque die); RNA: Ribonukleinsäure; SAP: Statistischer Analyseplan; SOF: Sofosbuvir; SVR: Anhaltendes virologisches Ansprechen; VF: Virological failure a: TREND-Statement www.cdc.gov/trendstatement | | |

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

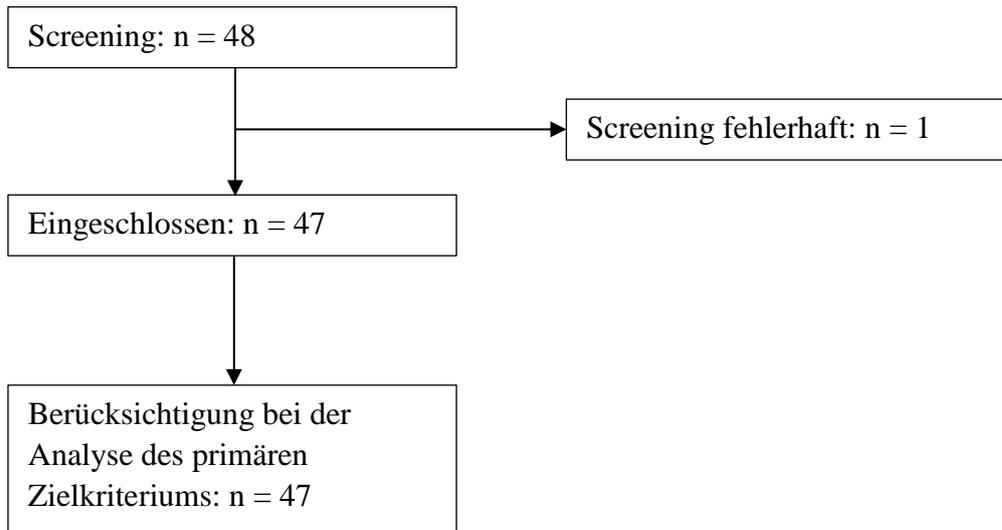


Abbildung 5: Patientenfluss für Studie M16-123 (DORA) Teil 1

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.

Die Studie M16-123 (DORA) ist eine einarmige, offene Phase-II/III-Interventionsstudie. Gemäß Kapitel 2, § 11 Klassifizierung und Bewertung von Unterlagen der VerfO liegt für nicht vergleichende Studien die Evidenzstufe IV vor.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials ist vor allem für die Einschätzung von RCT von Bedeutung. Ergebnisse aus nicht randomisierten Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [10]. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird in den entsprechenden Abschnitten separat beschrieben. Daher wird in diesem Fall auf eine detaillierte Bewertung der einzelnen Aspekte des Verzerrungspotenzials auf Studienebene in Anhang 4-F verzichtet.

Tabelle 4-71 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|-------------------------------|--------|
| | |
| | |

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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:

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 zu 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 Endpunkts, 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:
