

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sofosbuvir (Sovaldi®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 4 A

Chronische Hepatitis C

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	18
Abkürzungsverzeichnis.....	21
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	25
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	26
4.2 Methodik.....	43
4.2.1 Fragestellung.....	44
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	48
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	61
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	62
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	62
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	63
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	64
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	64
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	67
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	67
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	68
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	71
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	72
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	73
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	84
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	85
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	85
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	88
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	90
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	92
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	98
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	100
4.3.1.3.1 Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) – RCT.....	101
4.3.1.3.2 Endpunkt unerwünschte Ereignisse – RCT.....	106
4.3.1.3.3 Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT.....	126
4.3.1.3.4 Subgruppenanalysen – RCT.....	133
4.3.1.3.4.1 Subgruppenergebnisse für den Endpunkt SVR24.....	134
4.3.1.3.4.2 Subgruppenergebnisse für den Endpunkte UE.....	150

4.3.1.3.5	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	202
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	208
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	208
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	208
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	209
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	209
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	209
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	210
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	210
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	211
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	211
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	212
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	212
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	213
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	213
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	222
4.3.2.3.2	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	222
4.3.2.3.3	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	227
4.3.2.3.4	Studien aus der Suche in Studienregistern	236
4.3.2.3.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen	238
4.3.2.3.6	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	243
4.3.2.3.6.1	Studiendesign und Studienpopulationen	243
4.3.2.3.6.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	307
4.3.2.3.7	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	320
4.3.2.3.7.1	Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) – weitere Untersuchungen	321
4.3.2.3.7.2	Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) – weitere Untersuchungen	355
4.3.2.3.7.3	Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen	442
4.3.2.3.7.4	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	453
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	461
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	475
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	475
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	479
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	492
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	493
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	494
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	494
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	494

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	501
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	502
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	507
4.7 Referenzliste.....	523
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	545
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	557
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund	560
Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien	578
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....	579
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....	580
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	581

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen für SVR bei Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie nicht geeignet sind.....	31
Tabelle 4-2: Übersicht zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen für UE-Ergebnisse aus der RCT POSITRON für das Sofosbuvir-Regime, das bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion zugelassen ist.....	32
Tabelle 4-3: Übersicht zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität aus der RCT POSITRON für das Sofosbuvir-Regime, das bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion zugelassen ist.	32
Tabelle 4-4: Übersicht zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen für SVR bei Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie geeignet sind.....	33
Tabelle 4-5: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen aus der RCT FISSION für UE für das Sofosbuvir-Regime (12 Wochen), das bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion zugelassen ist, im Vergleich zu Peginterferon/Ribavirin (24 Wochen)	34
Tabelle 4-6: Ergebnisse aus historischen Vergleichen zu UEs für verschiedene Sofosbuvir-basierte Therapieregime vs. Therapieregime mit Triple-Therapie mit Proteasehemmern bzw. Peginterferon und Ribavirin (nur Endpunkte mit geringem Verzerrungspotenzial)	35
Tabelle 4-7: Übersicht zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen für gesundheitsbezogene Lebensqualität aus der RCT FISSION betreffend das Sofosbuvir-Regime, das bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion zugelassen ist, im Vergleich zu Peginterferon/Ribavirin.	36
Tabelle 4-8: Übersicht zu den zu betrachtenden Teil-Populationen entsprechend HCV-Genotyp, Intervention und Komparator	45
Tabelle 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Anwendung von Sofosbuvir – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-10: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Anwendung von Sofosbuvir – weitere Untersuchung für nicht adjustierte indirekte Vergleiche.....	52
Tabelle 4-11: Ein- und Ausschlusskriterien für den nicht adjustierten indirekten (historischen) Vergleich	55
Tabelle 4-12: Ein- und Ausschlusskriterien für den nicht adjustierten indirekten (historischen) Vergleich bei Patienten mit Infektion durch HCV-GT 1 und Zirrhose.....	58
Tabelle 4-13: Ein- und Ausschlusskriterien für den nicht adjustierten indirekten (historischen) Vergleich bei Patienten mit Infektion durch HCV-GT 2,3	59
Tabelle 4-14: Ein- und Ausschlusskriterien für den nicht adjustierten indirekten (historischen) Vergleich bei Patienten mit Infektion durch HCV-GT 4,5,6	60
Tabelle 4-15: Ein- und Ausschlusskriterien für den nicht adjustierten indirekten (historischen) Vergleich bei Patienten mit HIV-Ko-Infektion.....	61

Tabelle 4-16: Übersicht zu den Subgruppen, die für die RCT POSITRON und FISSION a priori für den Endpunkt SVR12 festgelegt wurden sowie zu den Subgruppen, für die in diesem Dossier Subgruppenanalysen zum Endpunkt SVR24 vorgelegt werden.....	75
Tabelle 4-17: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-18: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-19: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-20: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-21: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-22: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Endpunkt SVR	102
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt SVR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Endpunkt SVR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Endpunkt SVR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse (Patienten mit LOCF für SVR24 wurden als Non-Responder betrachtet).....	105
Tabelle 4-30: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse (UE).....	107
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse – UE insgesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse – therapiebedingte UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse – SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse – therapiebedingte SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse – UE $\geq$ Grad 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse – therapiebedingte UE $\geq$ Grad 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Todesfälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Abbruch wegen UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse – psychiatrische UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Schlaflosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Angst aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Depression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Exanthem (<i>rash</i>) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Infektionen und Parasitenbefall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-48: Operationalisierung von Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	126
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Änderung in Behandlungswoche 12 im Vergleich zum Ausgangswert	129
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION	131
Tabelle 4-52: Subgruppenanalysen für den Endpunkt SVR24 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON.....	135
Tabelle 4-53: Subgruppenanalysen für den Endpunkt SVR24 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION	143
Tabelle 4-54: Subgruppenanalysen für den Endpunkt UE insgesamt– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON.....	151
Tabelle 4-55: Subgruppenanalysen für den Endpunkt SUE insgesamt – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON.....	155
Tabelle 4-56: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON.....	159

Tabelle 4-57: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anämie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON.....	163
Tabelle 4-58: Subgruppenanalysen für den Endpunkt psychiatrische Ereignisse – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON	167
Tabelle 4-59: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Exanthem (<i>rash</i>) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON.....	171
Tabelle 4-60: Subgruppenanalysen für den Endpunkt UE insgesamt – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION	177
Tabelle 4-61: Subgruppenanalysen für den Endpunkt SUE insgesamt – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION	181
Tabelle 4-62: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION	185
Tabelle 4-63: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anämie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION	189
Tabelle 4-64: Subgruppenanalysen für den Endpunkt psychiatrische Ereignisse – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION.....	193
Tabelle 4-65: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Exanthem (<i>rash</i>) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION	197
Tabelle 4-66: Zusammenfassung zu den Ergebnissen aus RCTs – Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie ungeeignet sind, Endpunkt SVR	204
Tabelle 4-67: Zusammenfassung zu den Ergebnissen aus RCTs – Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie ungeeignet sind, Endpunkt UE.....	205
Tabelle 4-68: Zusammenfassung zu den Ergebnissen aus RCTs – Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie ungeeignet sind, Endpunkt Lebensqualität.....	206
Tabelle 4-69: Zusammenfassung zu den Ergebnissen aus RCTs – Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie geeignet sind, Endpunkt SVR	206
Tabelle 4-70: Zusammenfassung zu den Ergebnissen aus RCTs – Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie geeignet sind, Endpunkt UE.....	207
Tabelle 4-71: Zusammenfassung zu den Ergebnissen aus RCTs – Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie geeignet sind, Endpunkt Lebensqualität.....	208
Tabelle 4-72: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	209
Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	209
Tabelle 4-74: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	210
Tabelle 4-75: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	211
Tabelle 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	212
Tabelle 4-77: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	212

Tabelle 4-78: Übersicht zu den in den historischen Vergleichen untersuchten Fragestellungen	216
Tabelle 4-79: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen.....	223
Tabelle 4-80: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen	227
Tabelle 4-81: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen.....	237
Tabelle 4-82: Studienpool – weitere Untersuchungen	239
Tabelle 4-83: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen..	244
Tabelle 4-84: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen	267
Tabelle 4-85: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen: Interventionelle Studien des pharmazeutischen Unternehmers einschließlich Studien zur Anwendung Interferon-freier Regime bei Patienten mit CHC durch HCV-GT 2,3 sowie spezielle Patientengruppen (HCC, HIV)	280
Tabelle 4-86: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen: Studien zu Anwendung von Interferon-freien Regimes bei Patienten mit CHC durch HCV-GT 1	281
Tabelle 4-87: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen: Studien für einen historischen Vergleich bei therapie-naiven Patienten mit CHC durch HCV-GT 1	282
Tabelle 4-88: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen: Studien für einen historischen Vergleich bei therapie-naiven Patienten mit CHC durch HCV-GT 1 und Zirrhose	283
Tabelle 4-89: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen: Studien für einen historischen Vergleich bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch HCV-GT 2	285
Tabelle 4-90: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen: Studien für einen historischen Vergleich bei therapie-naiven Patienten mit CHC durch HCV-GT 3	286
Tabelle 4-91: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen: Studien für einen historischen Vergleich bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch HCV-GT 3	288
Tabelle 4-92: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen: Studien für einen historischen Vergleich bei therapie-naiven Patienten mit CHC durch HCV-GT 4(5,6)	289
Tabelle 4-93: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen: Studien für indirekten Vergleich bei Patienten mit CHC durch HCV-GT 2,3 und HIV-Ko-Infektion	291
Tabelle 4-94: Historische Vergleiche.....	297
Tabelle 4-95: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen (nur vergleichende Studien).....	308

Tabelle 4-96: Matrix der Endpunkte – weitere Untersuchungen	320
Tabelle 4-97: Operationalisierung von Endpunkt SVR – weitere Untersuchungen	322
Tabelle 4-98: Ergebnisse für Endpunkt SVR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – interventionelle Studien des pharmazeutischen Unternehmers	329
Tabelle 4-99: Ergebnisse für Endpunkt SVR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien zur Anwendung Interferon-freier Regime bei Patienten mit GT 1	331
Tabelle 4-100: Ergebnisse für Endpunkt SVR aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 (SOF/PEG/RBV vs. TVR/PEG/RBV).....	334
Tabelle 4-101: Ergebnisse für Endpunkt SVR aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 (SOF/PEG/RBV vs. BOC/PEG/RBV).....	336
Tabelle 4-102: Ergebnisse für Endpunkt SVR aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose (SOF/PEG/RBV vs. BOC/PEG/RBV)	336
Tabelle 4-103: Ergebnisse für Endpunkt SVR aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1	338
Tabelle 4-104: Ergebnisse für Endpunkt SVR aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose.....	339
Tabelle 4-105: Ergebnisse für Endpunkt SVR aus weiteren Untersuchungen - therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 2	341
Tabelle 4-106: Ergebnisse für Endpunkt SVR aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 3	343
Tabelle 4-107: Ergebnisse für Endpunkt SVR aus weiteren Untersuchungen - therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3 (SOF/RBV vs. PEG/RBV)	345
Tabelle 4-108: Ergebnisse für Endpunkt SVR aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 3	347
Tabelle 4-109: Ergebnisse für Endpunkt SVR aus weiteren Untersuchungen - therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3 (SOF/RBV vs. PEG/RBV)	349
Tabelle 4-110: Ergebnisse für Endpunkt SVR aus weiteren Untersuchungen - Patienten mit CHC durch GT 4 (5,6) (SOF/RBV vs. PEG/RBV)	351
Tabelle 4-111: Ergebnisse für Endpunkt SVR aus weiteren Untersuchungen – therapienaive Patienten mit CHC durch GT 2,3 und HIV-Ko-Infektion (SOF/RBV 12W vs. PEG/RBV 48W)	354
Tabelle 4-112: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen - weitere Untersuchungen.....	355
Tabelle 4-113: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen (interventionelle Studien des pU) – Studien bei Patienten ohne Komorbidität HIV-Infektion oder HCC	360
Tabelle 4-114: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen (interventionelle Studien des pU) – Studien bei Patienten mit Komorbidität HIV oder HCC	361

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse – UE von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen (interventionelle Studien des pU) – Studien bei Patienten ohne Komorbidität HIV-Infektion oder HCC	362
Tabelle 4-116: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse – UE von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen (interventionelle Studien des pU) – Studien bei Patienten mit Komorbidität HIV-Infektion oder HCC.....	363
Tabelle 4-117: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Studien zur Anwendung Interferon-freier Regime bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 1...	364
Tabelle 4-118: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Studien VALENCE, QUANTUM und Osinusi 2013 zur Anwendung des 24-wöchigen Interferon-freien Regimes aus SOF/RBV	366
Tabelle 4-119: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. TVR/PEG/RBV Response-gesteuert (Therapieregime zugelassen für therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1)	370
Tabelle 4-120: Ergebnisse für Endpunkt SUE aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. TVR/PEG/RBV Response-gesteuert (Therapieregime zugelassen für therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1)	371
Tabelle 4-121: Ergebnisse für Endpunkt Abbruch aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. TVR/PEG/RBV Response-gesteuert (Therapieregime zugelassen für therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1)	372
Tabelle 4-122: Ergebnisse für Endpunkt Tod aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. TVR/PEG/RBV Response-gesteuert (Therapieregime zugelassen für therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1)	373
Tabelle 4-123: Ergebnisse für Endpunkt psychiatrische Ereignisse aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. TVR/PEG/RBV Response-gesteuert (Therapieregime zugelassen für therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1)	374
Tabelle 4-124: Ergebnisse für Endpunkt Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. TVR/PEG/RBV Response-gesteuert (Therapieregime zugelassen für therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1)	375
Tabelle 4-125: Ergebnisse für Endpunkt Depression aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. TVR/PEG/RBV Response-gesteuert (Therapieregime zugelassen für therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1)	376
Tabelle 4-126: Ergebnisse für Endpunkt Angst aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. TVR/PEG/RBV Response-gesteuert (Therapieregime zugelassen für therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1)	377
Tabelle 4-127: Ergebnisse für Endpunkt Fatigue aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. TVR/PEG/RBV Response-gesteuert (Therapieregime zugelassen für therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1)	378
Tabelle 4-128: Ergebnisse für Endpunkt Anämie aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. TVR/PEG/RBV Response-gesteuert (Therapieregime zugelassen für therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1)	379

Tabelle 4-129: Ergebnisse für Endpunkt Exanthem (<i>rash</i>) aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. TVR/PEG/RBV Response-gesteuert (Therapieregime zugelassen für therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1)	380
Tabelle 4-130: Ergebnisse für Endpunkt Infektion und Parasitenbefall aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. TVR/PEG/RBV Response-gesteuert (Therapieregime zugelassen für therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1)	381
Tabelle 4-131: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen für Patienten mit CHC durch GT 1,4(5,6) und therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3).....	385
Tabelle 4-132: Ergebnisse für Endpunkt SUE aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen für Patienten mit CHC durch GT 1,4(5,6) und therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3).....	386
Tabelle 4-133: Ergebnisse für Endpunkt Abbruch aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen für Patienten mit CHC durch GT 1,4(5,6) und therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3).....	388
Tabelle 4-134: Ergebnisse für Endpunkt Tod aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen für Patienten mit CHC durch GT 1,4(5,6) und therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3).....	390
Tabelle 4-135: Ergebnisse für Endpunkt UE $\geq$ Grad 3 aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen für Patienten mit CHC durch GT 1,4(5,6) und therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3).....	390
Tabelle 4-136: Ergebnisse für Endpunkt psychiatrische Ereignisse aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen für Patienten mit CHC durch GT 1,4(5,6) und therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3).....	391
Tabelle 4-137: Ergebnisse für Endpunkt Depression aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen für Patienten mit CHC durch GT 1,4(5,6) und therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3).....	392
Tabelle 4-138: Ergebnisse für Endpunkt Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen für Patienten mit CHC durch GT 1,4(5,6) und therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3).....	393
Tabelle 4-139: Ergebnisse für Endpunkt Angst aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen für Patienten mit CHC durch GT 1,4(5,6) und therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3).....	393
Tabelle 4-140: Ergebnisse für Endpunkt Exanthem (<i>rash</i>) aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen für	

Patienten mit CHC durch GT 1,4(5,6) und therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3).....	394
Tabelle 4-141: Ergebnisse für Endpunkt Infektion aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen für Patienten mit CHC durch GT 1,4(5,6) und therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3).....	395
Tabelle 4-142: Ergebnisse für Endpunkt Fatigue aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen für Patienten mit CHC durch GT 1,4(5,6) und therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3).....	395
Tabelle 4-143: Ergebnisse für Endpunkt Anämie aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen für Patienten mit CHC durch GT 1,4(5,6) und therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3).....	396
Tabelle 4-144: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 12 Wochen vs. BOC/PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei Patienten mit CHC durch GT 1 und Zirrhose)	400
Tabelle 4-145: Ergebnisse für Endpunkt SUE aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 12 Wochen vs. BOC/PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei Patienten mit CHC durch GT 1 und Zirrhose)	400
Tabelle 4-146: Ergebnisse für Endpunkt Abbruch wegen UE aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 12 Wochen vs. BOC/PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei Patienten mit CHC durch GT 1 und Zirrhose)	401
Tabelle 4-147: Ergebnisse für Todesfälle aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 12 Wochen vs. BOC/PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei Patienten mit CHC durch GT 1 und Zirrhose)	401
Tabelle 4-148: Ergebnisse für psychiatrische Ereignisse aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 12 Wochen vs. BOC/PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei Patienten mit CHC durch GT 1 und Zirrhose)	402
Tabelle 4-149: Ergebnisse für Depression aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 12 Wochen vs. BOC/PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei Patienten mit CHC durch GT 1 und Zirrhose)	402
Tabelle 4-150: Ergebnisse für Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 12 Wochen vs. BOC/PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei Patienten mit CHC durch GT 1 und Zirrhose)	403
Tabelle 4-151: Ergebnisse für Fatigue aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 12 Wochen vs. BOC/PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei Patienten mit CHC durch GT 1 und Zirrhose)	403
Tabelle 4-152: Ergebnisse für Angst als UE aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 12 Wochen vs. BOC/PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei Patienten mit CHC durch GT 1 und Zirrhose)	404

Tabelle 4-153: Ergebnisse für Anämie aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 12 Wochen vs. BOC/PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei Patienten mit CHC durch GT 1 und Zirrhose)	404
Tabelle 4-154: Ergebnisse für Exanthem (Rash) aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 12 Wochen vs. BOC/PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei Patienten mit CHC durch GT 1 und Zirrhose)	405
Tabelle 4-155: Ergebnisse für Infektionen und Parasitenbefall aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 12 Wochen vs. BOC/PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei Patienten mit CHC durch GT 1 und Zirrhose)	405
Tabelle 4-156: Ergebnisse für Endpunkt Abbruch wegen UE aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 2)	407
Tabelle 4-157: Ergebnisse für Endpunkt Anämie aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 2).....	408
Tabelle 4-158: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 24 Wochen vs. PEG/RBV 24 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3).....	411
Tabelle 4-159: Ergebnisse für Endpunkt SUE aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 24 Wochen vs. PEG/RBV 24 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3).....	412
Tabelle 4-160: Ergebnisse für Endpunkt Abbruch aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 24 Wochen vs. PEG/RBV 24 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3)	413
Tabelle 4-161: Ergebnisse für Endpunkt Tod aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 24 Wochen vs. PEG/RBV 24 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3).....	414
Tabelle 4-162: Ergebnisse für Endpunkt UE $\geq$ Grad 3 aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 24 Wochen vs. PEG/RBV 24 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3)	415
Tabelle 4-163: Ergebnisse für Endpunkt Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 24 Wochen vs. PEG/RBV 24 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3)	416
Tabelle 4-164: Ergebnisse für Endpunkt Fatigue aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 24 Wochen vs. PEG/RBV 24 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3)	417
Tabelle 4-165: Ergebnisse für Endpunkt Abbruch wegen UE aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 24 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 3)	419
Tabelle 4-166: Ergebnisse für Endpunkt Anämie aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 24 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 3).....	419

Tabelle 4-167: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 24 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3)	422
Tabelle 4-168: Ergebnisse für Endpunkt SUE aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 24 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3)	423
Tabelle 4-169: Ergebnisse für Endpunkt Abbruch aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 24 Wochen (verglichene Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3)	424
Tabelle 4-170: Ergebnisse für Endpunkt Tod aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 24 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3)	425
Tabelle 4-171: Ergebnisse für Endpunkt UE ≥ Grad 3 aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 24 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3)	426
Tabelle 4-172: Ergebnisse für Endpunkt Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 24 Wochen (verglichene Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3)	427
Tabelle 4-173: Ergebnisse für Endpunkt Fatigue aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 24 Wochen (verglichene Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3)	428
Tabelle 4-174: Ergebnisse für Endpunkt Depression aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 24 Wochen (verglichene Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3)	429
Tabelle 4-175: Ergebnisse für Endpunkt Exanthem (<i>rash</i>) aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 24 Wochen (verglichene Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3)	429
Tabelle 4-176: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen – SOF/RBV 24 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 2 und 3 und HIV-Ko-Infektion)	432
Tabelle 4-177: Ergebnisse für Endpunkt SUE aus weiteren Untersuchungen – SOF/RBV 24 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 2 und 3 und HIV-Ko-Infektion)	432
Tabelle 4-178: Ergebnisse für Endpunkt Tod aus weiteren Untersuchungen – SOF/RBV 24 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 2 und 3 und HIV-Ko-Infektion)	433
Tabelle 4-179: Ergebnisse für Endpunkt Abbruch aus weiteren Untersuchungen – SOF/RBV 24 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 2 und 3 und HIV-Ko-Infektion)	433
Tabelle 4-180: Ergebnisse für Endpunkt Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen – SOF/RBV 24 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 2 und 3 und HIV-Ko-Infektion)	434

Tabelle 4-181: Ergebnisse für Endpunkt Fatigue aus weiteren Untersuchungen – SOF/RBV 24 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 2 und 3 und HIV-Ko-Infektion)	434
Tabelle 4-182: Ergebnisse für Endpunkt Anämie aus weiteren Untersuchungen – SOF/RBV 24 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 2 und 3 und HIV-Ko-Infektion)	435
Tabelle 4-183: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen – SOF/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 2 und HIV-Ko-Infektion)	438
Tabelle 4-184: Ergebnisse für Endpunkt SUE aus weiteren Untersuchungen – SOF/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 2 und HIV-Ko-Infektion)	438
Tabelle 4-185: Ergebnisse für Endpunkt Abbruch aus weiteren Untersuchungen – SOF/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 2 und HIV-Ko-Infektion).....	439
Tabelle 4-186: Ergebnisse für Todesfälle aus weiteren Untersuchungen – SOF/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 2 und HIV-Ko-Infektion)	439
Tabelle 4-187: Ergebnisse für Endpunkt UE $\geq$ Grad 3 aus weiteren Untersuchungen – SOF/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 2 und HIV-Ko-Infektion).....	440
Tabelle 4-188: Ergebnisse für Endpunkt Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen – SOF/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 2 und HIV-Ko-Infektion).....	440
Tabelle 4-189: Ergebnisse für Endpunkt Anämie aus weiteren Untersuchungen – SOF/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 2 und HIV-Ko-Infektion).....	441
Tabelle 4-190: Operationalisierung von Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität - weitere Untersuchungen.....	442
Tabelle 4-191: Ergebnisse für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - für die Studie FUSION	446
Tabelle 4-192: Ergebnisse für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - für die Studie NEUTRINO	447
Tabelle 4-193: Ergebnisse für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des CLDQ-HCV aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FUSION	448
Tabelle 4-194: Ergebnisse für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des CLDQ-HCV aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie NEUTRINO	449

Tabelle 4-195: Ergebnisse für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität–Fatigue anhand des FACIT-F aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FUSION.....	450
Tabelle 4-196: Ergebnisse für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität–Fatigue anhand des FACIT-F aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie NEUTRINO.....	450
Tabelle 4-197: Ergebnisse für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Arbeitsproduktivität/Produktivität anhand des WPAI: HEP C aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FUSION.....	451
Tabelle 4-198: Ergebnisse für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 aus weiteren Untersuchungen (historischer Vergleich).....	452
Tabelle 4-199: Ergebnisse zum Endpunkt SVR für Subgruppen– NEUTRINO	454
Tabelle 4-200: Ergebnisse zum Endpunkt SVR24 für Subgruppen – FUSION, SOF/RBV 12 Wochen.....	455
Tabelle 4-201: Ergebnisse zum Endpunkt SVR24 für Subgruppen – FUSION, SOF/RBV 16 Wochen.....	456
Tabelle 4-202: Ergebnisse zum Endpunkt SVR12 für Subgruppen – VALENCE, SOF/RBV 24 Wochen	457
Tabelle 4-203: Ergebnisse zum Endpunkt SVR12 für Subgruppen – PHOTON (SOF+RBV 12 Wochen GT2/3 (therapienaiv))	459
Tabelle 4-204: Ergebnisse zum Endpunkt SVR12 für Subgruppen – PHOTON (SOF+RBV 24 Wochen GT 2/3 (therapieerfahren)).....	459
Tabelle 4-205: Ergebnisse zum Endpunkt SVR12 für Subgruppen – PHOTON (SOF+RBV 24 Wochen GT1 (therapienaiv))	460
Tabelle 4-206: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zum Endpunkt SVR – Patienten die für eine Behandlung mit Interferon ungeeignet sind	462
Tabelle 4-207: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zum Endpunkt UE – Anwendung von SOF/RBV über 12 bzw. 24 Wochen bei Patienten ohne Ko-Morbidität HIV oder HCC	463
Tabelle 4-208: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zum Endpunkt UE – Anwendung von SOF/RBV über 12, 24 Wochen oder länger bei Patienten mit Ko-Morbidität HIV oder HCC	464
Tabelle 4-209: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zum Endpunkt SVR – Ergebnisse aus historischen Vergleichen für Patienten, die für eine Behandlung mit Interferon geeignet sind	466
Tabelle 4-210: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zu UE, SUE, UE mit Schwere ≥ 3 – Patienten die für eine Behandlung mit Interferon geeignet sind	469
Tabelle 4-211: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zu Todesfällen und Abbruch wegen UE – Patienten die für eine Behandlung mit Interferon geeignet sind	470
Tabelle 4-212: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zu psychiatrischen Ereignissen, Depression, Anämie – Patienten die für eine Behandlung mit Interferon geeignet sind.....	471

Tabelle 4-213: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zu Schlaflosigkeit, Fatigue, Angst – Patienten die für eine Behandlung mit Interferon geeignet sind.....	472
Tabelle 4-214: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zu Exanthem sowie Infektion und Parasitenbefall – Patienten die für eine Behandlung mit Interferon geeignet sind.....	473
Tabelle 4-215: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zur Lebensqualität – SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48W	474
Tabelle 4-216: Definition zum Ausmaß des Zusatznutzens für Sofosbuvir-haltige Therapieregime.....	481
Tabelle 4-217: Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt SVR - Sofosbuvir-haltige Regime vs. Proteasehemmer-haltige Triple-Therapie.....	483
Tabelle 4-218: Ausmaß des Zusatznutzens für die Endpunkte SUE, UE mit Schwere ≥ 3 , Abbruch wegen UE und Anämie - Sofosbuvir-haltige Regime vs. Proteasehemmer-haltige Triple-Therapie.....	484
Tabelle 4-219: Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt SVR - Sofosbuvir-haltige Regime vs. Peginterferon / Ribavirin	487
Tabelle 4-220: Ausmaß des Zusatznutzens für die Endpunkte SUE, UE mit Schwere ≥ 3 , Abbruch wegen UE, Anämie - Sofosbuvir-haltige Regime vs. Peginterferon / Ribavirin	488
Tabelle 4-221: Ergebnisse für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION	491
Tabelle 4-222: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	492
Tabelle 4-223: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens	493
Tabelle 4-224 (Anhang) Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Recherche für Sofosbuvir-Therapie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	561
Tabelle 4-225 (Anhang) Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – Weitere Untersuchungen – Recherche für Sofosbuvir-Therapie.....	563
Tabelle 4-226 (Anhang) Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – weitere Untersuchungen (historische Vergleiche) – Recherche für Triple-Therapie (PEG/RBV/PI)	565
Tabelle 4-227 (Anhang) Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – weitere Untersuchungen (historische Vergleiche) – Recherche für duale Therapie (PEG/RBV)	567
Tabelle 4-228 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	578
Tabelle 4-229 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	579

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	105
Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	125
Abbildung 4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	132
Abbildung 4-5: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (RR) für den Endpunkt SVR24 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON	137
Abbildung 4-6: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (OR) für den Endpunkt SVR24 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON	138
Abbildung 4-7: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (ARR) für den Endpunkt SVR24 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON	139
Abbildung 4-8: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (RR) für den Endpunkt SVR24 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION.....	145
Abbildung 4-9: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (OR) für den Endpunkt SVR24 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION.....	146
Abbildung 4-10: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (ARR) für den Endpunkt SVR24 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION.....	147
Abbildung 4-11: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (RR) für den Endpunkt UE insgesamt– mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON.....	152
Abbildung 4-12: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (OR) für den Endpunkt UE insgesamt– mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON.....	153
Abbildung 4-13: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (ARR) für den Endpunkt UE insgesamt– mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON.....	154
Abbildung 4-14: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (RR) für den Endpunkt SUE insgesamt – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON.....	156
Abbildung 4-15: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (OR) für den Endpunkt SUE – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON.....	157
Abbildung 4-16: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (ARR) für den Endpunkt SUE insgesamt – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON.....	158
Abbildung 4-17: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (RR) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON	160
Abbildung 4-18: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (OR) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON	161

Abbildung 4-19: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (ARR) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON	162
Abbildung 4-20: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (RR) für den Endpunkt Anämie – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON	164
Abbildung 4-21: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (OR) für den Endpunkt Anämie – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON	165
Abbildung 4-22: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (ARR) für den Endpunkt Anämie – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON	166
Abbildung 4-23: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (RR) für den Endpunkt psychiatrische Ereignisse – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON	168
Abbildung 4-24: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (OR) für den Endpunkt psychiatrische Ereignisse – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON	169
Abbildung 4-25: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (ARR) für den Endpunkt psychiatrische Ereignisse – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON	170
Abbildung 4-26: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (RR) für den Endpunkt Exanthem (rash) – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON	172
Abbildung 4-27: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (OR) für den Endpunkt Exanthem (rash) – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON	173
Abbildung 4-28: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (ARR) für den Endpunkt Exanthem (rash) – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON	174
Abbildung 4-29: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (RR) für den Endpunkt UE insgesamt – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION	178
Abbildung 4-30: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (OR) für den Endpunkt UE insgesamt – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION	179
Abbildung 4-31: Forest-plot der Subgruppenergebnisse (ARR) für den Endpunkt UE insgesamt – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION	180
Abbildung 4-32: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (RR) für den Endpunkt SUE insgesamt – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION	182
Abbildung 4-33: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (OR) für den Endpunkt SUE insgesamt – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION	183
Abbildung 4-34: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (ARR) für den Endpunkt SUE insgesamt – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION	184
Abbildung 4-35: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (RR) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION	186
Abbildung 4-36: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (OR) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION	187

Abbildung 4-37: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (ARR) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION.....	188
Abbildung 4-38: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (RR) für den Endpunkt Anämie – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION	190
Abbildung 4-39: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (OR) für den Endpunkt Anämie – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION	191
Abbildung 4-40: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (ARR) für den Endpunkt Anämie – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION	192
Abbildung 4-41: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (RR) für den Endpunkt psychiatrische Ereignisse – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION	194
Abbildung 4-42: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (OR) für den Endpunkt psychiatrische Ereignisse – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION	195
Abbildung 4-43: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (ARR) für den Endpunkt psychiatrische Ereignisse – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION	196
Abbildung 4-44: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (RR) für den Endpunkt Exanthem (<i>rash</i>) – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION.....	198
Abbildung 4-45: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (OR) für den Endpunkt Exanthem (<i>rash</i>) – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION.....	199
Abbildung 4-46: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (ARR) für den Endpunkt Exanthem (<i>rash</i>) – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION	200
Abbildung 47: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien zur Anwendung von Sofosbuvir für weitere Untersuchungen (historische Vergleiche).....	229
Abbildung 48: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien zu Anwendung der Triple-Therapie mit PI/PEG/RBV für weitere Untersuchungen (historische Vergleiche)	231
Abbildung 49: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien zur Anwendung der dualen Therapie mit PEG/RBV für weitere Untersuchungen (historische Vergleiche)	236

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
ARR	Absolute Risikoreduktion
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
bid	zweimal täglich
BMI	Body-Mass-Index
BOC	Boceprevir
cEVR	vollständiges frühes virologisches Ansprechen
CHC	Chronische Hepatitis C
CLDQ-HCV	Chronic Liver Disease Questionnaire-HCV
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Clinical Study Report
DAA	Direkt antiviral wirkende Substanzen
DAP	Datenanalyseplan
d. h.	das heißt
DAIDS	<i>Division of AIDS table for grading the severity of adult and pediatric adverse events</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EASL	European Association for the Study of the Liver
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EOT	Therapieende (<i>end of treatment</i>)
EP	Endpunkt
EQ-5D	Fragebogen zum Gesundheitsstatus der EuroQol-Group
eRVR	erweitertes, schnelles virologisches Ansprechen
EVR	Anteil der Patienten mitzeitigem viralen Ansprechen
FACIT-F	Fatigue Index
FA-Population bzw. FAS	Full-Analysis-Population bzw. Full-Analysis-Set
FDA	Food and Drug Administration
FDC-Studie	Fix-Dosis-Kombinations-Studie

FI	Fachinformation
FLU	Fluvastatin
FPR	Flaches (flat) virologisches Ansprechen
FSS	Fatigue Severity Survey Fragebogen
FUP	Follow Up
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gilead	Gilead Sciences, Inc.
GT	Genotyp
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C-Virus
HCV-RNA	HCV-Ribonukleinsäure
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
INF	Interferon
INF2b	Interferon alpha-2b
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITC	Indirekter Vergleich (<i>indirect treatment comparison</i>)
ITT	Intention to treat
IVRS	Interaktives Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
k. A.	keine Angaben
KI	Konfidenzintervall
LLOQ	untere Quantifizierungsgrenze (<i>lower limit of quantification</i>)
LOCF	Beibehaltung des zuletzt beobachteten Wertes (<i>last observation carried forward</i>)
LOD	Nachweisgrenze (<i>limit of detection</i>)
MCB	Mericitabin
MCS	Mental Component Summary
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MHRA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (UK)
mITT	modifizierte ITT
MPA (Sweden)	Medical Products Agency, Sweden
MTC	Mixed Treatment Comparison

MW	Mittelwert
NDA	new drug application
NS5B	nicht strukturelles Protein 5B
NTZ	Nitazoxanid
NUR	kein virologisches Ansprechen (Null-Responder)
OR	Odds Ratio
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PCS	Physical Component Summary
PEG	Peginterferon (alfa-2)
PEG2a	Pegyliertes Interferon α -2a
PEG2b	Pegyliertes Interferon α -2b
PEG/RBV	Kombinationstherapie aus Peginterferon und Ribavirin
PEG/RBV/PI	Kombinationstherapie aus Peginterferon, Ribavirin und einem Proteasehemmer (Boceprevir oder Telaprevir)
PI	Proteasehemmer
Pla/PLA	Placebo
PMDA	Pharmaceuticals Medical Devices Agency (Japan)
PP-Population	Per-Protocol-Population
QoL	Lebensqualität (<i>quality of life</i>)
RA-Population	Randomized-Analysis-Population
RBV	Ribavirin
RCT	Randomized Controlled Trial(s)
RNA	Ribonukleinsäure
RR	Relatives Risiko
s.a.	siehe auch
s.o.	siehe oben
SA-Population	Safety-Analysis-Population bzw. Safety-Analysis-Set
SD	Standardabweichung
SF-36	Short Form Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Standard of Care
SOF	Sofosbuvir
SPR	langsames (slow) virologisches Ansprechen

STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (sustained virologic response)
SVR12	Dauerhaftes virologischen Ansprechen 12 Wochen nach Ende der Therapie
SVR24	Dauerhaftes virologischen Ansprechen 24 Wochen nach Ende der Therapie
TEL	Telaprevir
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Oberer Normwert (<i>upper level of normal</i>)
vs.	versus
VitE	Vitamin E
W	Wochen
WHO	World Health Organization
WPAI: Hep C	Work Productivity and Activity Impairment: Hepatitis C
z.B.	zum Beispiel

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ist für das neue Arzneimittel Sovaldi® 400 mg Filmtablette (Wirkstoff: Sofosbuvir) einmal täglich, das in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) Infektion bei Erwachsenen angewendet wird, ein medizinischer Nutzen und Zusatznutzen – anhand der patientenrelevanten Endpunkte *dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)*, das einer Heilung der CHC entspricht, *unerwünschte Ereignisse (UE)* sowie der *gesundheitsbezogenen Lebensqualität* – bei Heranziehen der jeweils besten verfügbaren Evidenz gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachweisbar, und wenn ja, wie lässt sich dieser gemäß § 5 AM-NutzenV quantifizieren?

Wirkstoff

Sofosbuvir ist der erste pangenotypische Hemmer der RNA-abhängigen RNA-Polymerase NS5B des HCV, die für die Virusreplikation erforderlich ist. Dieses Arzneimittel bietet erstmals die Möglichkeit einer Interferon-freien Behandlung und einer dauerhaften Heilung der CHC für alle Genotypen. Ein SVR ist mit einem Ende der Krankheitsprogression assoziiert. Die Möglichkeit, ein SVR ohne Interferon zu erreichen, markiert einen erheblichen therapeutischen Fortschritt gegenüber dem bisherigen Therapiestandard (1) und ermöglicht vielen Patienten eine Therapieoption, für die eine Interferontherapie nicht möglich war.

Der aktuelle Therapiestandard ist Interferon-basiert und besteht aus einer Kombination aus pegyliertem Interferon und Ribavirin (duale Therapie) bzw. einer Kombination aus pegyliertem Interferon und Ribavirin plus einem Protease-Inhibitor (Triple-Therapie, nur für HCV-Genotyp-1-Infektion zugelassen). Interferon-basierte Therapien sind aus medizinischen Gründen häufig nicht anwendbar und wenn sie angewendet werden, sind sie in vielen Fällen mit potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert, die oft schwierig zu handhaben sind und häufig zu frühzeitigen Therapieabbrüchen führen. Eine beträchtliche Anzahl von Patienten ist vor diesem Hintergrund für eine Interferon-Therapie nicht geeignet. Dies beinhaltet Patienten mit sehr fortgeschrittener Lebererkrankung sowie Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen etc. Für diese Patienten besteht ein klarer, bisher nicht adressierter medizinischer Bedarf für neue HCV-Behandlungsoptionen. Gleiches gilt auch für HCV-Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterziehen. In der EU ist die HCV-Infektion die häufigste singuläre Ursache für eine Lebertransplantation. Patienten, die wegen einer HCV-Infektion transplantiert werden, haben eine schlechtere Prognose als Patienten, die aus anderen Gründen transplantiert werden, weil es nahezu immer zu einem erneuten Auftreten des Virus im transplantierten Organ kommt, und die Infektion nach Transplantation häufig sehr aggressiv verläuft. Für viele dieser Patienten stehen derzeit keine Behandlungsoptionen zur Verfügung. In klinischen Studien hat sich die Interferon-freie Kombination aus Sofosbuvir und Ribavirin als wirksam zur Prävention einer Re-Infektion des transplantierten Organs erwiesen, so dass erstmals auch für HCV-Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten, eine Interferon-freie Behandlung verfügbar ist.

In klinischen Studien, in denen Sofosbuvir in Interferon-freier Kombination mit Ribavirin angewendet wurde, hatte Sofosbuvir ein überzeugendes Wirksamkeits- und gutes Sicherheitsprofil. Bei einem hohen Anteil der Patienten war 12 bis 24 Wochen nach Therapieende die Viruslast (HCV-RNA) unter der Nachweisgrenze, was einer Heilung der CHC entspricht (2).

Bei Anwendung von Sofosbuvir in Kombination mit pegyliertem Interferon und Ribavirin besteht die Möglichkeit einer Verkürzung der Therapiedauer auf 12 Wochen (von bisher 24-48 Wochen mit dem aktuellen Therapiestandard) bei hoher Wirksamkeit (2). Dies ist insbesondere auch im Hinblick auf die Nebenwirkungen von Interferon von Bedeutung, weil die Patienten nur über einen kurzen Zeitraum Interferon-exponiert sind.

Im Unterschied zu vielen anderen direkt wirkenden antiviralen Substanzen (DAAs) hat Sofosbuvir eine pangenotypische Aktivität und zusätzlich eine sehr hohe Barriere gegenüber Resistenzentwicklungen. Ein viraler Durchbruch während der Behandlung ist unter Sofosbuvir-haltiger Therapie sehr selten. Bis dato wurde darüber hinaus keine klinisch relevante Resistenz gegen Sofosbuvir nachgewiesen. Aufgrund dieser Eigenschaften kommt Sofosbuvir als potentieller Backbone bzw. Basistherapie für verschiedene Kombinationsregime in Betracht.

Patientenpopulationen

Sovaldi[®] ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Erwachsenen zugelassen und bietet erstmals die Möglichkeit einer Interferon-freien Therapie. Gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet ist die Zielpopulation für die Behandlung mit Sofosbuvir– in Kombination mit anderen Arzneimitteln – sind erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C. Das umfasst unabhängig vom Status der Vorbehandlung der Patienten (therapienaiv und therapieerfahren) alle HCV-Genotypen (GT 1-6), Patienten mit HCV-HIV-Ko-Infektion, Patienten mit Leberzirrhose, Patienten, die auf eine Lebertransplantation warten und Patienten, die aus medizinischen Gründen für eine Interferon-basierte Therapie ungeeignet sind.

Im vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Sofosbuvir Interferon-basiert in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa und Interferon-frei in Kombination mit Ribavirin dargestellt.

Datenquellen

In die Nutzenbewertung wurden folgende Datenquellen einbezogen, die aufgrund der Recherchen zur Informationsbeschaffung als relevant identifiziert wurden:

- Interventionelle Studien des pharmazeutischen Herstellers (ATOMIC, ELECTRON, FISSION, FUSION, LONESTAR-2, NEUTRINO, P7977-2025, PHOTON, POSIT-

RON, QUANTUM und VALENCE) zur Prüfung der Anwendung von Sofosbuvir. Bei den beiden Studien FISSION und POSITRON handelte es sich um kontrollierte randomisierte klinische Studien (RCTs).

- Eine Publikation zu der unkontrollierten interventionellen Studie Osinusi 2013 zur Anwendung von Sofosbuvir (Sponsor: National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), USA)
- Eine Reihe von Publikationen zu interventionellen Studien zur Anwendung der Vergleichstherapie Peginterferon und Ribavirin bzw. der Proteasehemmer (Boceprevir oder Telaprevir), Peginterferon und Ribavirin.
- Als beste verfügbare Evidenz für die unkontrollierten Studien (ATOMIC, ELECTRON, FUSION, LONESTAR-2, NEUTRINO, PHOTON, QUANTUM und VALENCE) wurde der Zusatznutzen auf Grundlage eines historischen Vergleiches von Sofosbuvir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt (siehe auch Abschnitt „Methoden“).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Beim Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung von Sofosbuvir wurden folgende Kriterien berücksichtigt:

- **Patientenpopulation:** Erwachsene Patienten mit CHC (Genotyp 1-6). Es mussten jeweils Patienten der jeweils zu berücksichtigenden Patientengruppe eingeschlossen und Ergebnisse für diese Gruppe berichtet sein (Gruppe entsprechend HCV-Genotyp, Status der Vorbehandlung, HIV-Ko-Infektion usw.).
- **Intervention:**
 - Einsatz des Wirkstoffs Sofosbuvir (SOF) 400 mg Filmtablette einmal täglich (zugelassene Dosierung und Formulierung): Sofosbuvir in Interferon-freier Kombination mit Ribavirin (RBV) oder in Interferon-basierter Kombination mit Peginterferon alfa (PEG)- und Ribavirin
 - Proteasehemmer-basierte Triple-Therapie
 - Peginterferon (PEG) und Ribavirin (RBV)
- **Vergleichstherapie:** Bei vergleichenden Studien musste als Vergleichstherapie die Proteasehemmer-basierte Triple-Therapie (Patienten mit CHC durch GT 1) bzw. die duale Therapie mit Peginterferon und Ribavirin (Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion mit Zirrhose und Patienten mit HCV-Genotyp-2-6-Infektion) oder keine antivirale Therapie (Placebo) untersucht worden sein. Die Vergleichstherapie musste gemäß der zugelassenen Indikation, Dosierung und Anwendungsdauer eingesetzt worden sein.

Endpunkte: In den eingeschlossenen Studien mussten Ergebnisse zu mindestens einem der folgenden Endpunkte berichtet werden: SVR (verzerrungsfrei), UE, gesundheitsbezogene Lebensqualität. Der Endpunkt SVR ist verzerrungsfrei, weil er objektiv erhoben wurde. Für die UE-Endpunkte *SUE*, *Abbrüche wegen UE*, *UE $\geq$ Schweregrad 3* und *Anämie* ist das Verzerrungspotenzial als gering anzusehen, weil die Operationalisierung dieser UE international einheitlich ist. Auch die Versorgungssituation hat keinen Einfluss auf die Ergebnisse dieser Endpunkte. Vor diesem Hintergrund ist es möglich, historische Vergleiche mit hoher Validität durchzuführen, um einen Zusatznutzen zu belegen.

Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Studien, wenn sie keine Ergebnisse für die jeweils relevante Subpopulation berichteten, und wenn die Dosierung und Anwendungsdauer bzw. die verwendeten Therapieregime nicht der Fachinformation entsprachen. Nicht berücksichtigt wurden außerdem Studien, für die zwar Einträge in Studienregistern gefunden wurden, für die jedoch im Register keine Ergebnisse hinterlegt wurden bzw. keine Publikation identifiziert werden konnte.

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte nach den Vorgaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials in den entsprechenden Dossierabschnitten.

Grundlage für die Extraktion war bei Studien des pharmazeutischen Unternehmers der Studienbericht. Für andere Studien wurden die zur Verfügung stehenden Unterlagen berücksichtigt [in der Regel Publikationen und ggf. ergänzende publizierte Informationen (supplementary material) zu diesen Publikationen]. Entsprechend der Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial der Studien insgesamt als „niedrig“ bzw. „hoch“ eingestuft.

Neben den direkten Vergleichen wurden auch nicht adjustierte indirekte Vergleiche („historische Vergleiche“) durchgeführt. Das Methodenpapier des IQWiG sieht bei sogenannten dramatischen Effekten durchaus die Möglichkeit vor, historische Vergleiche durchzuführen (3). Die patientenrelevanten Ergebnisse, die für Sofosbuvir-haltige Therapieregime gegenüber der Vergleichstherapie erzielt werden, sind als dramatisch anzusehen. Dramatische Effekte, die aus historischen Vergleichen beobachtet worden sind, wurden für die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Hinweis gewertet. Die Vorlage historischer Vergleiche, die mit den dargestellten verzerrungsfreien Endpunkten durchgeführt wurden, ist gerechtfertigt und aussagekräftig.

Da für die historischen Vergleiche jeweils nur einzelne Arme aus den berücksichtigten Studien herangezogen werden konnten, und Arme innerhalb der jeweiligen Studie nicht verglichen

wurden, ist die Bewertung von Verzerrungsaspekten und des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht zielführend. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials soll Aufschluss darüber geben, ob in einer vergleichenden Studie die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Diese Information ist unwesentlich, wenn einzelne Arme aus Studien in Bezug zu einzelnen Armen aus anderen gesetzt werden. In diesen Fällen ist es von viel größerer Relevanz die Vergleichbarkeit der betrachteten Arme zu diskutieren. Diese Bewertung wurde für alle im jeweiligen historischen Vergleich berücksichtigten Studien durchgeführt und dargestellt, wobei neben Alter und Geschlecht insbesondere die folgenden Patientencharakteristika berücksichtigt wurden: HCV-Genotyp, Status der Vorbehandlung, Anteil von Patienten mit Zirrhose.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen werden nachfolgend in tabellarischer Form dargestellt – zunächst für Patienten, die aus medizinischen Gründen für eine Interferon-basierte Therapie nicht geeignet sind (jeweils für die Endpunkte SVR, UE, gesundheitsbezogene Lebensqualität) und anschließend für Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie geeignet sind (jeweils für die Endpunkte SVR, UE, gesundheitsbezogene Lebensqualität).

Patienten, die aus medizinischen Gründen für eine Interferon-basierte Therapie nicht geeignet sindTabelle 4-1: Übersicht zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen **für SVR** bei Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie nicht geeignet sind.

Patientengruppe	Anteil Patienten mit SVR (%)		
Ergebnisse aus RCT POSITRON			
	SOF/RBV 12W	Placebo	RR [95%KI]
Gesamt	77,8	0	--
GT 2	92,7	0	63,32 [4,04;992,32]
Ergebnisse aus weiteren Studien			
	SOF/RBV		95%KI
Therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1	64,8	--	[52,1;77,6]
Therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 2	86,1	--	[74,8;97,4]
Therapienaive Patienten mit CHC durch GT 3	93,3	--	[88,6;98,1]
Therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3 (nur vormaliger Relaps/Breakthrough, Null-Response)	75,6	--	[68,3;82,8]
Therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 und HIV- Ko-Infektion	76,3	--	[68,5;84,1]
Therapienaive Patienten mit CHC durch GT 2 und HIV- Ko-Infektion	88,5	--	[76,2;100,7]
Therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 2, 3 und HIV-Ko-Infektion	92,9	--	[83,3;102,4]
Patienten mit HCC auf Warteliste zur Transplantation	63,5	--	[51,6;75,4]
Abkürzungen: CHC: chronische Hepatitis C, GT: Genotyp, HCC: hepatozelluläres Karzinom, PEG: Peginterferon, RBV: Ribavirin, SOF: Sofosbuvir			

Tabelle 4-2: Übersicht zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen **für UE-Ergebnisse** aus der RCT POSITRON für das Sofosbuvir-Regime, das bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion zugelassen ist.

Endpunkt	SOF/RBV 12W	Placebo	RR [95%KI]
	Anteil Patienten mit Endpunkt (%)		
UE gesamt	89,4	77,5	1,15 [1,01;1,32]
Therapiebedingte UE	72,5	56,3	1,29 [1,03;1,6]
SUE	5,3	2,8	1,89 [0,43;8,31]
Therapiebedingte SUE	0,5	0	--
UE >= Grad 3	8,2	1,4	5,83 [0,79;43,03]
Therapiebedingte UE >= Grad 3	1,4	0	--
Todesfälle	0	0	--
Abbruch wegen UE	2,4	4,2	0,57 [0,14;2,33]
Psychiatrische Ereignisse	31,9	12,7	2,52 [1,32;4,78]
Schlaflosigkeit	18,8	4,2	4,46 [1,42;13,98]
Angst	6,3	5,6	1,11 [0,38;3,31]
Depression	7,2	1,4	5,14 [0,69;38,25]
Fatigue	44	23,9	1,84 [1,18;2,86]
Anämie	13	0	--
Exanthem	8,7	8,5	1,03 [0,43;2,49]
Infektionen und Parasitenbefall	19,3	18,3	1,06 [0,6;1,86]
Abkürzungen: PEG: Peginterferon, RBV: Ribavirin, SOF: Sofosbuvir			

Tabelle 4-3: Übersicht zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen **für die gesundheitsbezogene Lebensqualität** aus der RCT POSITRON für das Sofosbuvir-Regime, das bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion zugelassen ist.

Endpunkt	Parameter	SOF/RBV	Placebo	Differenz SOF/RBV vs. Placebo	p-Wert
		MW (SD)			
SF-36 PCS	Änderung Therapieende vs. Baseline	-1,8 (-7,71)	-0,5 (-6,62)	-1,3	0,57
SF-36 MCS	Änderung Therapieende vs. Baseline	-5,7 (-12,31)	-2,1 (-9,18)	-3,6	0,12
Abkürzungen: MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; RBV: Ribavirin, SF-36: SOF: Sofosbuvir					

Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie geeignet sindTabelle 4-4: Übersicht zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen **für SVR** bei Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie geeignet sind.

Patientengruppe (Art des Vergleichs)	Sofosbuvir-basiertes Regime	Komparator	RR [95%KI]
therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 (historisch)	SOF/PEG/RBV 12W	TVR/PEG/RBV Response-gesteuert	1,17 [1,1;1,24]
therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose (historisch)	SOF/PEG/RBV 12W	BOC/PEG/RBV 48W	1,84 [1,19;2,83]
therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose (historisch)	SOF/PEG/RBV 12W	PEG/RBV 48W	2,46 [1,71;3,53]
therapienaive Patienten mit CHC durch GT 2 (RCT)	SOF/RBV 12W	PEG/RBV 24W	1,28 [1,11;1,47]
therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 2 (historisch)	SOF/RBV 12W	PEG/RBV 48W	1,34 [1,03;1,74]
therapienaive Patienten mit CHC durch GT 2 und HIV-Ko-Infektion (historisch)	SOF/RBV 12W	PEG/RBV 48W	1,65 [1,35;2,01]
therapienaive Patienten mit CHC durch GT 3 (historisch)	SOF/RBV 24W	PEG/RBV 24W	1,33 [1,25;1,41]
therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3 (historisch)	SOF/RBV 24W	PEG/RBV 48W	1,85 [1,28;2,65]
therapienaive Patienten mit CHC durch GT 3 (historisch)	SOF/PEG/RBV 12W	PEG/RBV 24W	1,42 [1,37;1,48]
therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3 (historisch)	SOF/PEG/RBV 12W	PEG/RBV 48W	1,99 [1,34;2,96]
therapienaive Patienten mit CHC durch GT 4(5,6) (historisch)	SOF/PEG/RBV 12W	PEG/RBV 48W	1,7 [1,53;1,89]
Abkürzungen: BOC: Boceprevir; CHC: chronische Hepatitis C, GT: Genotyp, PEG: Peginterferon, RBV: Ribavirin, SOF: Sofosbuvir; TVR: Telaprevir			

Tabelle 4-5: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen aus der RCT FISSION für UE für das Sofosbuvir-Regime (12 Wochen), das bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion zugelassen ist, im Vergleich zu Peginterferon/Ribavirin (24 Wochen)

UE-Endpunkt	SOF/RBV 12W vs. PEG/RBV 24W
	RR [95%KI]
UE gesamt	0,9 [0,85;0,95]
Schwerwiegende UE	2,21 [0,58;8,47]
UE der Schwere $\geq$ Grad 3	0,38 [0,23;0,64]
Todesfälle	--
Abbruch wegen UE	0,1 [0,03;0,32]
Psychiatrische UE	0,49 [0,38;0,62]
Depression	0,38 [0,21;0,69]
Anämie	0,68 [0,39;1,17]
Schlaflosigkeit	0,41 [0,28;0,61]
Fatigue	0,65 [0,53;0,8]
Angst	0,65 [0,31;1,38]
Exanthem	0,51 [0,32;0,82]
Infektion und Parasitenbefall	1,06 [0,8;1,41]
CHC: chronische Hepatitis C; GT:Genotyp; PEG: Peginterferon-alfa; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir	

Tabelle 4-6: Ergebnisse aus historischen Vergleichen **zu UEs** für verschiedene Sofosbuvir-basierte Therapieregime vs. Therapieregime mit Triple-Therapie mit Proteasehemmern bzw. Peginterferon und Ribavirin (nur Endpunkte mit geringem Verzerrungspotenzial)

Verglichene Therapieregime	Zielgruppe, für die die verglichenen Regime zugelassen sind	UE $\geq$ Grad 3	SUE	Abbruch	Anämie
SOF/PEG/RBV 12W vs. TVR/PEG/RBV RGT	therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1	--	0,16 [0,07;0,36]	0,31 [0,16;0,59]	0,51 [0,41;0,64]
SOF/PEG/RBV 12W vs. BOC/PEG/RBV	therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 incl. Zirrhose	--	0,1 [0,04;0,29]	0,17 [0,08;0,34]	0,42 [0,33;0,52]
SOF/PEG/RBV 12W vs. PEG/RBV 48W	therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1, 4(5,6) incl. Zirrhose, therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3	1,18 [0,67;2,09]	0,32 [0,15;0,66]	0,17 [0,09;0,33]	1,06 [0,84;1,34]
SOF/RBV 12W vs. PEG/RBV 48W	therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 2	--	--	0,08 [0,02;0,36]	0,68 [0,37;1,27]
SOF/RBV 24W vs. PEG/RBV 24W	therapienaive Patienten mit CHC durch GT 3	0,57 [0,34;0,96]	0,66 [0,35;1,26]	0,08 [0,01;0,55]	--
SOF/RBV 24W vs. PEG/RBV 48W	therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3	--	--	0,03 [0,0;0,24]	0,48 [0,26;0,91]
SOF/PEG/RBV 12W vs. PEG/RBV 24W	therapienaive Patienten mit CHC durch GT 3	1,22 [0,87;1,73]	0,2 [0,07;0,53]	0,51 [0,26;1,01]	--
SOF/RBV 24W vs. PEG/RBV 48W	Therapieerfahrene Patienten mit GT 2,3 und HIV-Ko-Infektion	--	0,35 [0,18;0,69]	0,33 [0,15;0,71]	0,33 [0,2;0,55]
SOF/RBV 12W vs. PEG/RBV 48W	therapienaive Patienten mit CHC durch GT 2 und HIV-Ko-Infektion	0,19 [0,09;0,38]	1,58 [0,55;4,56]	0,29 [0,09;0,9]	0,25 [0,11;0,55]
Abkürzungen: BOC: Boceprevir; CHC: chronische Hepatitis C, GT: Genotyp, PEG: Peginterferon, RBV: Ribavirin, SOF: Sofosbuvir; TVR: Telaprevir					

Tabelle 4-7: Übersicht zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen **für gesundheitsbezogene Lebensqualität** aus der RCT FISSION betreffend das Sofosbuvir-Regime, das bei Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion zugelassen ist, im Vergleich zu Peginterferon/Ribavirin.

Endpunkt	Parameter	SOF/RBV	PEG/RBV 24 W	Differenz SOF/RBV vs. PEG/RBV	p-Wert
		MW (SD)			
SF-36 PCS	Änderung Therapieende vs. Baseline	0,5 (-8,69)	4,3 (-9,34)	4,8	<0,001
SF-36 MCS	Änderung Therapieende vs. Baseline	-3,7 (-11,47)	-8,1 (-12,79)	4,4	0,012

Abkürzungen: MCS: Mental Component Summary; PCS: Physical Component Summary; PEG: Peginterferon; RBV: Ribavirin, SF-36: Short Form Health Suvey; SOF: Sofosbuvir

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen werden zunächst für Patienten dargestellt, die aus medizinischen Gründen für eine Interferon-basierte Therapie nicht geeignet sind (jeweils für die Endpunkte SVR, UE, gesundheitsbezogene Lebensqualität) und anschließend für Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie geeignet sind (jeweils für die Endpunkte SVR, UE, gesundheitsbezogene Lebensqualität).

Patienten, die aus medizinischen Gründen für eine Interferon-basierte Therapie nicht geeignet sind

Interferon-basierte Therapien sind mit einer Vielzahl von potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert, welche die Wirksamkeit der Therapie limitieren können. Diese Nebenwirkungen beinhalten unter anderem das Risiko einer hepatischen Dekompensation und Sepsis bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung. Auch psychiatrische Nebenwirkungen wie eine Depression können die Eignung der Zielpopulation für eine Interferon-basierte Therapie erheblich einschränken (4).

Patienten, die aus medizinischen Gründen für eine Therapie mit Interferon nicht geeignet sind, werden auch anhand des Vorliegens von Komorbiditäten oder einer Interferon-Unverträglichkeit definiert:

- Vorliegen signifikanter Komorbiditäten, d.h. wenn aufgrund mindestens einer der folgenden Komorbiditäten ein Risiko anzunehmen ist, dass sich die Erkrankung bei Behandlung mit Interferon verschlechtert. Zu diesen Komorbiditäten zählen Autoimmunerkrankungen, signifikante psychiatrische Erkrankungen, Anfallsleiden, Retinopa-

thien, unzureichend eingestellter Diabetes mellitus, und hepatozelluläres Karzinom (HCC).

- Vorliegen einer Interferon-Unverträglichkeit, d.h. wenn eine Behandlung mit Interferon abgebrochen wurde, weil mindestens einer der folgenden Zustände vorlag oder sich signifikant verschlechtert hat: Überempfindlichkeitsreaktion gegen Interferon, psychiatrische Erkrankungen, signifikante kognitive Beeinträchtigungen, Neuropathie, beeinträchtigende grippe-artige Symptome, gastrointestinale Toxizitäten, Thrombozytopenie, Neutropenie, Entwicklung einer Kolitis, nicht-alkoholbedingte Pankreatitis, ophthalmologische Erkrankungen oder Autoimmunerkrankungen.

Endpunkt SVR

Für Interferon-freie Regime aus Sofosbuvir und Ribavirin ist gegenüber **keiner** antiviralen Therapie bzw. Placebo in Bezug auf den Endpunkt SVR ein **erheblicher Zusatznutzen** abzuleiten (Tabelle 4-1). Dies ist sowohl durch die Ergebnisse der RCT POSITRON als auch durch die Ergebnisse weiterer interventioneller, jedoch nicht kontrollierter Studien zu Interferon-freien Sofosbuvir-haltigen Regimen begründet.

In der RCT POSITRON wurde für therapienaive Patienten mit HCV-**Genotyp-2**-Infektion (für diese Patientengruppe ist das in der Studie geprüfte Interferon-freie Regime zugelassen) eine SVR-Rate von 92,7% erzielt. Daraus ergibt sich – wegen des außerordentlichen Effekts – auch bei Vorliegen nur einer RCT ein **Beleg** für einen **erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der Placebogruppe (SVR 0%).

Die Ergebnisse zur Interferon-freien Anwendung von Sofosbuvir mit Ribavirin aus weiteren nicht kontrollierten Studien (FUSION, VALENCE, QUANTUM, ELECTRON, Osinusi et al. 2013, PHOTON, PS7977-2025) zeigen ebenfalls sehr hohe SVR-Raten bis zu 93,3%. Für den „historischen Vergleich“ mit einer Nicht-Behandlung ist davon auszugehen, dass die SVR-Rate – wie unter Placebo – bei 0% liegt. Auch bei Patienten mit HCC, die auf eine Lebertransplantation warten, sind hohe SVR-Raten von 63% erzielt worden. Die Ergebnisse der „historischen Vergleiche“ werden wegen des Ausmaßes des Effekts als **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** eingestuft.

Endpunkt UE

In Studien, in denen Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin untersucht wurde, zählten neben der Ribavirin-assoziierten Anämie, Insomnie, Psychiatrische Ereignisse und Fatigue zu den Nebenwirkungen, die unter der Interferon-freien Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin häufiger auftraten als unter Placebo (Tabelle 4-2). Es wurden keine eindeutig Sofosbuvir-

spezifischen Nebenwirkungen identifiziert, und die Verträglichkeit unterschied sich nicht von der unter Placebo.

Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität

Aus der RCT POSITRON ergab sich kein Hinweis darauf, dass sich die Veränderung der Lebensqualität unter Interferon-freier Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin von der unter Placebo unterschied (Tabelle 4-3). Für die aus weiteren Studien erhaltenen Ergebnisse zur Lebensqualität ist ein Vergleich mit einer Nicht-Behandlung nicht möglich.

Fazit für Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie nicht geeignet sind:

Insgesamt ist ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen des Interferon-freien Regimes aus Sofosbuvir und Ribavirin gegenüber keiner antiviralen Therapie abzuleiten. Der erhebliche Zusatznutzen des Interferon-freien Regimes aus Sofosbuvir und Ribavirin in Bezug auf den Endpunkt SVR besteht für alle Patienten, die aus medizinischen Gründen für eine Interferon-basierte Therapie nicht geeignet sind. Für diese Patienten standen bislang keine Therapieoptionen zur Verfügung, weil sie mit den ausschließlich verfügbaren Interferon-basierten Regimen nicht behandelt werden konnten.

In Bezug auf UE war in der RCT POSITRON die Inzidenz für die bekannte Ribavirin-assoziierte Anämie in der Verum-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe. Bei den übrigen betrachteten UE, die auf Ribavirin zurückzuführen sind, war entweder kein Unterschied zu Placebo oder lediglich numerisch ein Nachteil für die Sofosbuvir und Ribavirin Therapie festzustellen. Bemerkenswert ist, dass die UE-bedingte Therapieabbruchrate in der Placebo-Gruppe höher war als in der Verum-Gruppe. Die Ergebnisse der kontrollierten RCT POSITRON werden durch die Ergebnisse zu UE aus nicht kontrollierten Studien bestätigt.

Die Änderung der Lebensqualität unter dem Interferon-freien Sofosbuvir-basierten Regime unterschied sich nicht von der unter Placebo.

Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie geeignet sind

Endpunkt SVR

Bei Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie geeignet sind, ist der Zusatznutzen von Sofosbuvir (SOF) in Kombination mit anderen Arzneimitteln zwei Vergleichstherapien gegenüberzustellen: Der Proteasehemmer-basierten Triple-Therapie mit einem NS3/4A Protease-Inhibitor der 1. Generation (Boceprevir oder Telaprevir) und Peginterferon (PEG) und Ribavirin (RBV) sowie der dualen Therapie aus Peginterferon (PEG) und Ribavirin (RBV) (Tabelle 4-4).

Im Vergleich zur Proteasehemmer-basierten Triple-Therapie bei HCV-Genotyp-1-Infektion ergibt sich für den Endpunkt SVR für

- therapienaiven Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
- Patienten mit Zirrhose ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen,

Im Vergleich zur dualen Therapie aus Peginterferon und Ribavirin ergibt bzw. ergeben sich für den Endpunkt SVR für

- therapienaive Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion mit Zirrhose ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.
- therapienaive Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (RCT) und therapieerfahrene Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Therapienaive Patienten mit HCV-Genotyp-2-Infektion und HIV-Ko-Infektion Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.
- therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (SOF/RBV) Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Therapienaive Patienten HCV-Genotyp-3-Infektion (SOF/PEG/RBV) ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Therapieerfahrene Patienten mit HCV-Genotyp-3-Infektion (SOF/PEG/RBV) ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.
- therapienaive Patienten mit HCV-Genotyp-4(5,6)-Infektion (SOF/PEG/RBV) ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
- Aufgrund fehlender Vergleichsstudien ist ein Zusatznutzen therapieerfahrene Patienten mit HCV-Genotyp-2-3-Infektion und HIV-Ko-Infektion nicht möglich. Es ist darauf hinzuweisen, dass die SVR-Raten in dieser Population jeweils 93% (Genotyp-2) und 92% (Genotyp-3) waren.

Endpunkt UE

Bei Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie geeignet sind, ist der Zusatznutzen von Sofosbuvir in Kombination mit anderen Arzneimitteln zwei Vergleichstherapien gegenüberzustellen: Der Proteasehemmer-basierten Triple-Therapie mit Peginterferon und Ribavirin sowie der dualen Therapie aus Peginterferon und Ribavirin.

Für den Vergleich mit der Protease-Inhibitor-basierten Triple-Therapie war die Vorgehensweise wie folgt:

- Für therapienaive Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion wird die NEUTRINO Studie mit einer response-gesteuerten Telaprevir Therapie verglichen.

- Für therapienaive Patienten mit HCV-Genotyp-1-Infektion und Zirrhose wird ein Vergleich der Sofosbuvir Studie NEUTRINO mit einer Boceprevir-haltigen Triple-Therapie durchgeführt (Therapiedauer 48 Wochen).
- Für die Ableitung des Zusatznutzens werden nur verzerrungsfreie UE-Endpunkte bewertet. Das sind SUE, UE-bedingte Therapieabbrüche und Anämie. Aus den historischen Vergleichen waren UE Schweregrad ≥ 3 nicht vorhanden.
- Zu beachten ist, dass an den Studien, die miteinander verglichen wurden, Patienten mit und ohne Zirrhose teilnahmen: Der Anteil der Zirrhotiker in den Sofosbuvir Studien betrug 17%, in den Telaprevir Studien bis zu 7% und in den Boceprevir-Studien bis zu 9%. Die Datenlage im Vergleich zu Telaprevir erlaubt jedoch keine ausschließliche Darstellung der UE-Daten zu Patienten ohne Zirrhose; und die Datenlage im Vergleich zu Boceprevir erlaubt keine ausschließliche Darstellung der UE-Daten zu den Zirrhotikern. Es ist darauf hinzuweisen, dass aufgrund des höheren Anteils der Zirrhotiker in der Sofosbuvir Studie die Ausgangslage für Sofosbuvir schlechter war.
- Für die Vergleiche der NEUTRINO-Studie (SOF/PEG/RBV) mit der Protease-Inhibitor-basierten Triple-Therapie ergibt sich sowohl gegenüber der Telaprevir- als auch der Boceprevir-haltigen Therapie ein erheblicher Zusatznutzen für die UE-Endpunkte SUE und Therapieabbruch; für den UE-Endpunkt Anämie ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen (Tabelle 4-6). Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ist jeweils als Hinweis bzw. Anhaltspunkt einzuschätzen.

Für den Vergleich mit der dualen Therapie aus pegyliertem Interferon und Ribavirin war die Vorgehensweise wie folgt:

- Dargestellt wird eine 12-wöchige Sofosbuvir/Ribavirin-Therapie (SOF/RBV) aus der RCT (FISSION) für alle UE im Vergleich mit einer 24-wöchigen dualen Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin (Tabelle 4-5).

Für die RCT ergibt sich für die Endpunkte UE, UE-bedingter Therapieabbruch und Depression ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Für die UE Endpunkte Psychiatrische UE, Insomnie und Fatigue ergibt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Es ist darauf hinzuweisen, dass hinsichtlich der Ribavirin-assoziierten Anämie kein signifikanter Unterschied festzustellen war, obwohl Ribavirin in dem Sofosbuvir-haltigen Arm gewichtsadaptiert verabreicht wurde, während in dem Vergleichsarm eine niedrigere Fixdosis verabreicht wurde.

- Weitere Sicherheitsanalysen zur Untersuchung der Sofosbuvir Regime wurden mit historischen Daten, wenn verfügbar, innerhalb des betreffenden Patientenkollektives verglichen (Interferon-frei SOF/RBV 12 oder 24 Wochen oder Interferon-basiert SOF/PEG/RBV 12 Wochen) (Tabelle 4-6).

Die Vorgehensweise war wie folgt:

- Der HCV-Genotyp wurde nicht berücksichtigt, weil er keinen Einfluss auf die Sicherheit einer Therapie hat.
- Der Status der Vorbehandlung (therapienaiv bzw. vorbehandelt) wurde bei den Studien nicht immer berücksichtigt. Es ist darauf hinzuweisen, dass der Status der Vorbehandlung in den Sofosbuvir-Studien keinen Einfluss auf die Häufigkeit und den Schweregrad der UE hatte, die beobachtet wurden.
- In dieser Zusammenfassung werden nur verzerrungsfreie UE-Endpunkte dargestellt. Das sind SUE, Therapieabbrüche, Anämie und UE Schweregrad ≥ 3 .
- Der Zirrhose-Status wurde in den Vergleichen nicht berücksichtigt, weil in die Studien sowohl Zirrhotiker als auch Nicht-Zirrhotiker eingeschlossen waren und die Daten im Hinblick auf die UE-Endpunkte nicht separiert werden können. Es ist darauf hinzuweisen, dass in den meisten Sofosbuvir Studien die Anzahl der Teilnehmer mit einer Zirrhose, und damit die schwerer erkrankten Patienten höher war als in den Studien, die für einen Vergleich herangezogen wurden.
- Die HIV-Patienten in den Sofosbuvir Studien werden mit HIV-Patienten aus historischen Daten verglichen.
- Für den UE-Endpunkt UE-bedingte Therapieabbruch liefert der Vergleich einer Therapie mit SOF/RBV (12 oder 24 Wochen) vs. PEG/RBV (24 oder 48 Wochen) aufgrund des dramatischen Effekts einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen der Sofosbuvir-haltigen Regime.
- Für den UE-Endpunkt SUE liefert der Vergleich einer Therapie mit SOF/PEG/RBV (12 Wochen) vs. PEG/RBV (24 oder 48 Wochen) einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Für den UE-Endpunkt Therapieabbruch ist der Vergleich mit einer 48-wöchigen Therapie aus PEG/RBV als Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen zu werten.
- Bei HIV-Patienten besteht für die UE-Endpunkte SUE und Therapieabbruch bei Vergleich einer 24-wöchigen Therapie mit SOF/RBV vs. einer 48-wöchigen Therapie mit PEG/RBV ein Anhaltspunkt auf einen erheblichen Zusatznutzen zugunsten der Sofosbuvir-haltigen Regime – und für den UE-Endpunkt Anämie ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für den UE-Endpunkt UE Schweregrad ≥ 3 besteht bei Vergleich einer 12-wöchigen Therapie mit SOF/RBV vs. einer 48-wöchigen Therapie mit PEG/RBV ein Anhaltspunkt auf einen erheblichen Zusatznutzen zugunsten der Sofosbuvir-haltigen Regime – und für den UE-Endpunkt Anämie ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Endpunkt Lebensqualität

Der Vergleich der Entwicklung der Lebensqualität in einer RCT zeigte, dass am Ende der Sofosbuvir-basierten Therapie (SOF/RBV über 12 Wochen) die Lebensqualität (SF-36) signifikant weniger beeinträchtigt wurde als unter der Vergleichstherapie (PEG/RBV über 24 Wochen) (Tabelle 4-7). Daraus ist ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abzuleiten.

Fazit für Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie geeignet sind:

Für Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie geeignet sind, ergab sich im Vergleich zur Proteasehemmer-basierten Triple-Therapie

- insgesamt ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen der Sofosbuvir-basierten Therapieregime.
- Für den Endpunkt SVR besteht ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen und für Patienten mit Zirrhose ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.
- Eine Triple-Therapie führt zu einer höheren Inzidenz und stärkeren Ausprägung unerwünschter Ereignisse als die duale Therapie. Im Gegensatz dazu kam es bei einer Sofosbuvir-basierten Therapie zu keiner erhöhten Häufigkeit von Nebenwirkungen oder deren Schweregraden. Diese Vorteile können mit den erheblich selteneren schwerwiegenden UE und UE-bedingten Therapieabbrüchen belegt werden.

Für Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie geeignet sind, ergab sich im Vergleich zur dualen Therapie mit Peginterferon und Ribavirin

- insgesamt ein erheblicher Zusatznutzen für Sofosbuvir-haltige Regime, wobei die Wahrscheinlichkeit überwiegend als Anhaltspunkt zu werten ist. Dieser resultiert aus der höheren Wahrscheinlichkeit für das Erreichen eines SVR und der deutlich besseren Verträglichkeit der Sofosbuvir-basierten Therapieregime.
- Aus der RCT FISSION wird für den Endpunkt SVR ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und für die UE-Endpunkte ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet. Für die Lebensqualität ergab sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die 12-wöchige SOF/RBV Therapie.
- Aus den historischen Vergleichen ergibt sich für den Endpunkt SVR ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen bzw. erheblichen Zusatznutzen.
- Für die Sofosbuvir-basierten Regime konnte ein Zusatznutzen für UE-Endpunkte gefunden werden, der insgesamt als erheblich beschrieben werden kann. Dies bestätigt die Ergebnisse aus der RCT. Der Zusatznutzen besteht darin, dass insbesondere Abbrüche wegen UE seltener sind und in einigen Vergleichen die Inzidenz von SUE und Anämien erheblich niedriger war. Der Zusatznutzen in Bezug auf UE gilt für alle un-

tersuchten Patientengruppen. Hier ist für die Wahrscheinlichkeit ein Anhaltspunkt anzunehmen.

Zusammenfassende Schlussfolgerung zum Zusatznutzen und therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für Sofosbuvir, das in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Therapie der chronischen Hepatitis C eingesetzt wird, ist aus der Zusammenschau der Daten zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Lebensqualität ein **erheblicher** Zusatznutzen festzustellen. Die Wahrscheinlichkeit ist mindestens als Anhaltspunkt zu werten, vielfach sind auch Hinweise bzw. ein Beleg festgestellt worden – diese sind auch vor dem Hintergrund der dramatischen Effekte gerechtfertigt.

Der Zusatznutzen besteht für den patientenrelevanten Endpunkt des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR), was gleichbedeutend mit einer Heilung der CHC-Infektion ist. Durch die Heilung der CHC sind die Patienten nicht mehr dem Risiko einer Krankheitsprogression und einer erhöhten Mortalität durch Folgekomplikationen ausgesetzt. Darüber hinaus sind Sofosbuvir-basierte Regime erheblich besser verträglich, was aus den erheblich niedrigeren Therapieabbruchraten abzuleiten und klinisch von hoher Relevanz ist. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung mit Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin oder mit Peginterferon alfa und Ribavirin stimmten mit dem Sicherheitsprofil der Therapie mit Ribavirin und Peginterferon alfa überein. Es kam zu keiner erhöhten Häufigkeit der zu erwartenden Nebenwirkungen oder deren Schweregrads. Es wurden keine spezifisch durch Sofosbuvir bedingten Nebenwirkungen identifiziert.

Die Möglichkeit, ein SVR ohne Interferon zu erreichen, markiert einen erheblichen therapeutischen Fortschritt - zum Teil aufgrund des allgemeinen Nebenwirkungsprofil von Interferon, aber auch insbesondere deswegen, weil aufgrund dieses Nebenwirkungsprofils eine beträchtlichen Anzahl von HCV-Patienten für eine Interferon-basierte Therapie aus medizinischen Gründen nicht geeignet ist. Wiederum vor dem Hintergrund des Nebenwirkungsprofil der Interferone, markiert darüber hinaus die Möglichkeit mit einer nur 12-wöchigen Interferonhaltigen Therapie sehr hohe SVR-Raten zu erreichen, einen wichtigen Fortschritt im Vergleich zu der 24-48-wöchigen Therapie mit dem aktuellen Therapiestandard.

Das innovative Arzneimittel Sofosbuvir ist ein therapeutischer Durchbruch - und markiert den Beginn einer Interferon-freien Ära zur Behandlung der CHC was aus Perspektive der Zulassungsbehörden ein „Major Public Health Interest“ ist.

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 Hilfestel-

lungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

Die Fragestellung, die im vorliegenden Modul 4 untersucht wird, ergibt sich aus der Zulassung für Sofosbuvir. Sofosbuvir ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln zugelassen bei Erwachsenen zur Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C (CHC).

Die daraus abzuleitende Fragestellung lautet daher, welchen Zusatznutzen es für Patienten mit CHC für eine Behandlung mit Sofosbuvir in Kombination mit Arzneimitteln im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte anhaltendes virologisches Ansprechen (sustained virologic response, SVR), unerwünschte Ereignisse (UE) und Lebensqualität. Es werden dabei Kombinationen mit solchen Arzneimitteln berücksichtigt, die zum Zeitpunkt der Dossier-Erstellung für die Behandlung der CHC in Deutschland zugelassen waren (Peginterferon alfa und Ribavirin).

Die antivirale Therapie bei CHC ist aktuell bereits in hohem Maße individualisiert. D. h., abhängig vom auslösenden Genotyp (GT), dem Ansprechen unter der aktuellen Therapie, einer ggf. erfolglos durchgeführten Vorbehandlung, von Komorbiditäten wie bspw. einer gleichzeitig bestehenden HIV-Infektion. Ganz entscheidend ist außerdem, ob die Patienten für eine Behandlung mit Interferon geeignet sind oder nicht. Es ergibt sich ein sehr komplexes Gefüge von Teil-Fragestellungen, innerhalb derer wiederum unterschiedliche Teil-Populationen betrachtet werden müssen. Dieses Gefüge ist zur besseren Übersicht tabellarisch dargestellt (Tabelle 4-8).

Tabelle 4-8: Übersicht zu den zu betrachtenden Teil-Populationen entsprechend HCV-Genotyp, Intervention und Komparator

Eignung für Interferon	Teil-Population, differenziert nach HCV-Genotyp und Therapieerfahrung	Intervention (Kombinationstherapie)	Komparator (wenn nicht anders angegeben Kombinationstherapie)	Studien
ungeeignet	GT 1 therapienaiv	24 Wochen täglich SOF + RBV	keine antivirale Therapie	Osirusi 2013, QUANTUM
ungeeignet	GT 2 therapienaiv und therapieerfahren	12 Wochen täglich SOF + RBV	keine antivirale Therapie	FISSION, FUSION, POSITRON, VALENCE
ungeeignet	GT 3 therapienaiv und therapieerfahren	24 Wochen täglich SOF + RBV	keine antivirale Therapie	VALENCE
ungeeignet	GT 1 (therapienaiv) und GT 2 (therapienaiv und therapieerfahren), GT 3 (therapieerfahren), jeweils mit HIV-Ko-Infektion	12 bzw. 24 Wochen täglich SOF + RBV	keine antivirale Therapie	PHOTON
ungeeignet	CHC mit HCC vor Lebertransplantation	Bis zur Transplantation täglich SOF + RBV	keine antivirale Therapie	P7977-2025
geeignet	GT 1, therapienaiv	12 Wochen täglich SOF + RBV + wöchentlich PEG	Proteasehemmer (Boceprevir, Telaprevir) + RBV + PEG; Dauer insgesamt 24 bis 48 Wochen	NEUTRINO (einarmige Studie der Phase 3), ATOMIC
geeignet	GT 1 mit Zirrhose, therapienaiv	12 Wochen täglich SOF + RBV + wöchentlich PEG	RBV + PEG; Dauer insgesamt 24 bis 48 Wochen oder Proteasehemmer (Boceprevir, Telaprevir) + RBV + PEG	NEUTRINO (einarmige Studie der Phase 3)
geeignet	GT 2 therapienaiv und therapieerfahren	12 Wochen täglich SOF + RBV	24 bzw. 48 Wochen PEG und RBV	FISSION, FUSION, VALENCE

Eignung für Interferon	Teil-Population, differenziert nach HCV-Genotyp und Therapieerfahrung	Intervention (Kombinationstherapie)	Komparator (wenn nicht anders angegebenen Kombinationstherapie)	Studien
geeignet	GT 3 therapienaiv und therapieerfahren	24 Wochen täglich SOF + RBV oder 12 Wochen täglich SOF + RBV + wöchentlich PEG	24 bzw. 48 Wochen PEG und RBV	VALENCE, ELECTRON, LONESTAR-2
geeignet	GT 4,5,6 therapienaiv	12 Wochen täglich SOF + RBV + wöchentlich PEG	24 bis 48 Wochen PEG und RBV	einarmige Studie der Phase 3 NEUTRINO, ATOMIC
geeignet	GT 2 therapienaiv und GT 2,3, therapieerfahrene jeweils mit HIV-Koinfektion	12 bzw. 24 Wochen täglich SOF + RBV	48 Wochen PEG und RBV	PHOTON
Abkürzungen: CHC = chronische Hepatitis C, HCC = hepatozelluläres Karzinom, GT = Genotyp, PEG = Peginterferon alfa-1(a/b), RBV = Ribavirin, SOF = Sofosbuvir				

Aktuell sind alle zur Verfügung stehenden antiviralen Therapieoptionen bei CHC Interferon-basiert. Ob Patienten mit Interferon behandelt werden können, entscheidet zunächst grundlegend, ob aktuell überhaupt eine antivirale Therapieoption besteht. D. h., für Patienten, bei denen eine Interferon-basierte Therapie nicht möglich ist, besteht ein sehr hoher therapeutischer Bedarf. Das Charakteristikum der Interferon-Eignung definiert, ob ein hoher oder sehr hoher therapeutischer Bedarf besteht und war daher leitend für die Formulierung der folgenden Teil-Fragestellungen:

1. Welcher Nutzen/Zusatznutzen besteht für Sofosbuvir in Kombination mit anderen Arzneimitteln bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die für eine Behandlung mit Interferon nicht geeignet sind und für die es bisher keine Therapieoption gibt?

Population

Die zu betrachtende Population umfasst alle Patienten mit CHC, die für eine Behandlung mit Interferon nicht geeignet sind.

Intervention

Intervention ist Sofosbuvir, das kombiniert wird mit

- Ribavirin bei Patienten mit CHC durch GT 1, 2 und 3 (incl. Patienten mit Ko-Infektion durch HIV und Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) und geplanter Lebertransplantation)

Vergleichstherapie

Keine antivirale Therapie.

Endpunkte

Folgende Endpunkte werden untersucht:

- Anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, CLDQ-HCV, FACIT-F, WPAI)

Studientypen

Es werden RCTs, randomisierte Studien und einarmige Studien der Phase 2 und 3 herangezogen. Da für die Population mit sehr hohem therapeutischen Bedarf aktuell keine antivirale Therapie zur Verfügung steht, ist der Nachweis des Nutzens von Sofosbuvir in Kombination mit anderen Wirkstoffen gleichbedeutend mit dem Nachweis eines Zusatznutzens.

2. Welcher Zusatznutzen besteht für Sofosbuvir in Kombination mit anderen Arzneimitteln bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die für eine Behandlung mit Interferon geeignet sind, im Vergleich zur jeweils adäquaten Vergleichstherapie?

Population

Die zu betrachtende Population umfasst alle Patienten mit CHC, die mit Interferon behandelt werden können.

Intervention

Intervention ist Sofosbuvir, das kombiniert wird mit

- Peginterferon alfa-2 und Ribavirin bei Patienten mit CHC durch GT 1,3,4,5 oder 6
- Ribavirin bei Patienten mit CHC durch GT 1, 2 oder 3 (mit/ohne Ko-Infektion mit HIV) sowie bei Patienten mit CHC, die auf eine Lebertransplantation warten.

Vergleichstherapie

Die Vergleichstherapie ist

- Peginterferon alfa-2 und Ribavirin bei
 - o Therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 1 und Zirrhose
 - o Patienten mit CHC durch GT 2,3,4,5 und 6
 - o Patienten mit CHC und Ko-Infektion durch HIV
- Peginterferon alfa-2, Ribavirin und Proteasehemmer (Boceprevir, Telaprevir) bei Patienten mit CHC durch GT 1 (incl. Patienten mit Zirrhose)

Endpunkte

Folgende Endpunkte werden untersucht:

- Anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, CLDQ-HCV, FACIT-F, WPAI)

Studientypen

Es wurden RCTs, randomisierte Studien und einarmige Studien der Phase 2 und 3 herangezogen. Der Zusatznutzen von Sofosbuvir in Kombination mit anderen Arzneimitteln bei erwachsenen Patienten wird in direkten Vergleichen sowie in nicht adjustierten indirekten Vergleichen – im Folgenden historische Vergleiche genannt – 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.

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

Zur Identifikation von Studien, die für die Nutzenbewertung herangezogen wurden, waren mehrere Recherchen erforderlich, um direkt vergleichende Studien sowie Studien für indirekte Vergleiche aufzufinden.

Es waren drei übergreifende Rechercheblöcke erforderlich. Innerhalb dieser wurden ggf. weitere unterschiedliche Filterungen vorgenommen (siehe auch Abschnitt 4.2.3). Die Ein- und Ausschlusskriterien werden im Folgenden detailliert dargestellt.

Kriterien für den Einschluss von Studien, in denen die Anwendung von Sofosbuvir untersucht wurde

Die Ein- bzw. Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Sofosbuvir lauteten wie folgt:

Einschlusskriterien

Population: Entsprechend der Zulassung von Sofosbuvir wurden Studien eingeschlossen, in denen erwachsene Patienten (ab 18 Jahren) mit CHC untersucht wurden. Für den unerwarteten Fall, dass Studien gefunden würden, die Patienten mit CHC innerhalb einer übergeordneten Population untersuchten, war vorgesehen, diese Studien zu berücksichtigen, sofern für die Teil-Population der Patienten mit CHC Ergebnisse zu mindestens einem relevanten Endpunkt dargestellt wären.

Intervention: Es wurden Studien berücksichtigt, die als Intervention die Anwendung von Sofosbuvir in Kombination mit anderen Arzneimitteln untersuchte. Diese Vorgehensweise entspricht der erteilten Zulassung für Sofosbuvir.

Vergleichstherapie

Es wurden Studien berücksichtigt, in denen Sofosbuvir-haltige Regime mit der vom G-BA festgesetzten Vergleichstherapie verglichen wurden, nämlich

- a) der Kombination aus Peginterferon alfa-2, Ribavirin und einem Proteasehemmer (Boceprevir oder Telaprevir) (PEG/RBV/PI) oder
- b) der Kombination aus Peginterferon alfa-2 und Ribavirin (PEG/RBV)

Als weitere Vergleichstherapie wurde Placebo berücksichtigt, da es für Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie nicht in Frage kommen bzw. bei denen aus medizinischen Gründen die Anwendung von Interferon nicht geeignet ist, aktuell keine Therapieoption zur antiviralen Behandlung gibt.

Da außerdem mit den Zulassungsbehörden abgestimmt worden war, für die Anwendung von Sofosbuvir bei Patienten mit Infektion insbesondere durch den GT 1 des HCV einen historischen Vergleich durchzuführen, wurden zusätzlich randomisierte, nicht kontrollierte Studien sowie interventionelle einarmige Studien berücksichtigt, d.h., Studien ohne Komparator.

Endpunkte: Es wurden Studien eingeschlossen, in denen Ergebnisse zu folgenden Endpunkten berichtet wurden:

- Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR); wenn möglich mit Nachweis des SVR 24 Wochen nach Therapieende, alternativ des SVR 12 Wochen nach Therapieende
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (nach SF-36, CLDQ-HCV, FACIT-F, WPAI)

Studientyp

Es wurden folgende Studientypen eingeschlossen:

- Für Ergebnisse aus RCTs: RCTs
- Für weitere Untersuchungen und nicht adjustierte indirekte Vergleiche: randomisierte Studien (zur Begründung siehe oben), einarmige, interventionelle Studien (zur Begründung siehe oben)

Studiendauer: Da die Therapiedauer und der Zeitpunkt für die Erhebung des Endpunkts SVR üblicherweise genau definiert sind, war es nicht erforderlich Ein-/Ausschlusskriterien hinsichtlich der Studiendauer zu definieren.

Sprache: Es wurden Studien eingeschlossen, die in deutsch, englisch oder einer anderen westeuropäischen Sprache (italienisch, französisch, spanisch, portugiesisch, niederländisch, alle skandinavischen Sprachen incl. finnisch) publiziert wurden.

Publikations-/Berichtstyp: Es wurden Studienberichte, Vollpublikationen und relevante Ergebnisse aus Studienregistereinträgen berücksichtigt. Lag weder ein Studienbericht noch eine Vollpublikation oder Studienregistereintrag vor, wurden Kongresspräsentationen berücksichtigt.

Ausschlusskriterien

Folgende Ausschlusskriterien wurden definiert:

Population: Nicht eingeschlossen wurden Studien, in denen Patienten ausschließlich mit akuter Hepatitis C betrachtet wurden oder Patienten mit Hepatiden durch andere Viren als das HCV.

Intervention: Studien, in denen ausschließlich andere als die für den jeweiligen Wirkstoff zugelassene Dosierung geprüft wurde, wurden ausgeschlossen. Ausgeschlossen wurden außerdem Studien, in denen noch nicht zugelassene Wirkstoffe in Kombination mit Sofosbuvir geprüft wurden.

Studientypen: Alle anderen Studientypen als die oben genannten wurden ausgeschlossen.

Tabelle 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Anwendung von Sofosbuvir – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	E1	Erwachsene Patienten (ab 18 Jahren) mit CHC	A1	Ausschließlich akute Hepatitis C; Hepatiden durch andere Viren als HCV
Intervention	E2	Sofosbuvir in Kombination mit anderen Wirkstoffen	A2	Dosierung/Anwendungsdauer eines oder mehrerer Wirkstoffe entspricht nicht deutscher Zulassung/Fachinformation
Vergleichstherapie	E3	Jegliche Vergleichstherapie	A3	Prüfung von Sofosbuvir in Kombination von noch nicht zugelassenen Wirkstoffen
Endpunkte	E4	SVR(24) Unerwünschte Ereignisse Lebensqualität (SF-36, CLDQ-HCV, FACIT-F, WPAIC)	A4	Ausschließlich andere Endpunkte
Studientyp	E5	RCTs	A5	Alle anderen Studientypen
Studiendauer	E6	Keine Limitation	A6	Keine Limitation
Sprache	E7	Deutsch, englisch oder andere westeuropäische Sprache	A7	Alle anderen Sprachen
Publikations-/Berichtstyp	E8	Studienreport Vollpublikation Studienregistereintrag Kongresspräsentation (wenn keine Ergebnisse aus Vollpublikation bzw. Studienbericht vorlagen)	A8	Poster, (Konferenz-)Abstract oder ähnliche unvollständige Form; Studienregistereintrag ohne Ergebnis

Tabelle 4-10: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Anwendung von Sofosbuvir – weitere Untersuchung für nicht adjustierte indirekte Vergleiche

Population	E1	Erwachsene Patienten (ab 18 Jahren) mit CHC	A1	Ausschließlich akute Hepatitis C; Hepatiden durch andere Viren als HCV
Intervention	E2	Sofosbuvir in Kombination mit anderen Wirkstoffen	A2	Dosierung/Anwendungsdauer eines oder mehrerer Wirkstoffe entspricht nicht deutscher Zulassung/Fachinformation
Vergleichstherapie	E3	Jegliche Vergleichstherapie Kein Komparator	A3	Keine Limitation
Endpunkte	E4	SVR(24) Unerwünschte Ereignisse Lebensqualität (nach SF-36, CLDQ-HCV, FACIT-F, WPAI))	A4	Ausschließlich andere Endpunkte
Studientyp	E5	Randomisierte Studien Einarmige interventionelle Studien	A5	Alle anderen Studientypen
Studiendauer	E6	Keine Limitation	A6	Keine Limitation
Sprache	E7	Deutsch, englisch oder andere westeuropäische Sprache	A7	Alle anderen Sprachen
Publikations-/Berichtstyp	E8	Studienreport Vollpublikation Studienregistereintrag Kongresspräsentation (wenn keine Ergebnisse aus Vollpublikation bzw. Studienbericht vorlagen)	A8	Poster, (Konferenz-)Abstract oder ähnliche unvollständige Form; Studienregistereintrag ohne Ergebnis

Kriterien für den Einschluss von Studien für den indirekten Vergleich: Studien, die die Anwendung einer Triple-Therapie (PI/PEG/RBV) untersuchen

Die Ein- bzw. Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen der Triple-Therapie lauteten wie folgt:

Einschlusskriterien

Population: Entsprechend der Zulassung der Proteasehemmer wurden Studien eingeschlossen, in denen erwachsene Patienten (ab 18 Jahren) mit CHC untersucht wurden. Die Einschränkung auf den GT 1 erfolgte erst beim Filtern der gefundenen Treffer.

Intervention: Für den nicht adjustierten indirekten Vergleich musste in mindestens einem Studienarm die Anwendung einer Triple-Therapie mit PEG/RBV/PI untersucht werden. Dosierung und Dauer der Anwendung der Triple-Therapie musste den Angaben der deutschen Fachinformation entsprechen.

Vergleichstherapie: Für die nicht adjustierten indirekten Vergleiche wurde keine bestimmte Vergleichstherapie festgelegt (s.o.).

Endpunkte: Es wurden Studien eingeschlossen, in denen Ergebnisse folgender Endpunkte berichtet wurden:

- Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR); wenn möglich mit Nachweis des SVR 24 Wochen nach Therapieende
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, CLDQ-HCV, FACIT-F, WPAI)

Studientyp: Für den nicht adjustierten indirekten Vergleich wurden randomisierte Studien eingeschlossen.

Studiendauer: Da die Therapiedauer und der Zeitpunkt für die Erhebung des Endpunkts SVR üblicherweise genau definiert sind, war es nicht erforderlich Ein-/Ausschlusskriterien hinsichtlich der Studiendauer zu definieren.

Sprache: Es wurden Studien eingeschlossen, die in deutsch, englisch oder einer anderen westeuropäischen Sprache (italienisch, französisch, spanisch, portugiesisch, niederländisch, alle skandinavischen Sprachen incl. finnisch) publiziert wurden.

Publikationstyp: Es wurden in erster Linie Vollpublikationen berücksichtigt. Ggf. wurden Informationen aus Studienregistern herangezogen sowie aus den Nutzendossiers für die Wirkstoffe Boceprevir bzw. Telaprevir.

Ausschlusskriterien

Folgende Ausschlusskriterien wurden definiert:

Population: Nicht eingeschlossen wurden Studien, in denen andere Patienten als solche mit CHC untersucht wurden.

Ausgeschlossen wurden außerdem Studien, in denen ausschließlich Ergebnisse zu bestimmten HCV-Subtypen (nur GT 1a oder nur GT 1b) berichtet wurden. Dieser Ausschluss ist damit zu begründen, dass in Deutschland beide Subtypen vorkommen (siehe Modul 3 dieses Dossiers) und eine Effektmodifikation durch den GT 1-Subtyp nicht auszuschließen ist (s. Abschnitt 4.2.5.2 und 4.3.2.3.7.4). Dies ist insbesondere für Studien relevant, in denen ausschließlich Patienten mit CHC durch den GT 1b untersucht wurden: Bei Patienten mit dem Subtyp GT 1b ist die SVR-Rate geringer als bei Patienten mit CHC durch GT 1a. Wenn bei einem indirekten Vergleich Studien mit ausschließlich GT 1b-Patienten den Studien mit Sofosbuvir-basierten Regimen gegenübergestellt werden, in die überwiegend GT 1a-Patienten eingeschlossen wurden, könnte dies zur Überschätzung des Zusatznutzens von Sofosbuvir-basierten Regimen führen.

Intervention bzw. Vergleichstherapie: Ausgeschlossen wurden alle Studien, in denen Therapieschemata und Dosierungen untersucht wurden, die nicht den Angaben in der Fachinformation der betreffenden Wirkstoffe entsprachen.

Dies waren vor allem Studien, in denen im Falle von Telaprevir-haltigen Therapien keine Response-gesteuerte Therapie untersucht wurde. Im Falle von Boceprevir weist schon die Fachinformation (5) darauf hin, dass die dort genannte Dosierungsempfehlung für therapienaive Patienten ohne Zirrhose mit Nachweis von HCV-RNA in der 8. Behandlungswoche („late responder“) nur an vorbehandelten „late respondern“ untersucht wurde. D.h., es gibt für therapienaive Patienten ohne Zirrhose aktuell keine Studie, in der ein Therapieschema entsprechend der Fachinformation untersucht wurde.

Studientypen: Andere Studientypen als RCTs wurden ausgeschlossen.

Publikationstyp: Poster, (Konferenz-)Abstract oder ähnliche unvollständige Publikation sowie Studienregistereinträge ohne Ergebnisse wurden ausgeschlossen.

Filterkriterien

Nachfolgend werden die Ein- und Ausschlusskriterien für Sichtung der Titel und Abstracts (Filter 1) sowie der Volltexte (Filter 2) tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-11: Ein- und Ausschlusskriterien für den *nicht adjustierten indirekten (historischen)* Vergleich

Population	E1	Erwachsene Patienten (ab 18 Jahren) mit CHC durch den Genotyp 1, die bisher noch nicht mit Interferon behandelt wurden (therapienaiv)	A1	Ausschließlich andere als die unter E1 genannte Populationen Ausschließlich Patienten mit einem Subtyp (GT 1a oder 1b). Ergebnisse für die Subgruppe der Patienten mit relevanten GT bzw. der terapienaiven oder weitere relevante Subgruppen (z.B. Zirrhose) nicht gesondert dargestellt
Intervention	E2	Peginterferon alfa-2 + Ribavirin + Proteasehemmer (Boceprevir oder Telaprevir)	A2	Dosierung oder Therapieschema entspricht nicht den Angaben in den Fachinformationen für Peginterferon, Ribavirin oder die Proteasehemmer, auch unter Berücksichtigung weiterer Patientencharakteristika wie Zirrhose
Vergleichstherapie	E3	Jegliche Vergleichstherapie	A3	Keine Limitation
Endpunkte	E4	SVR(24) Unerwünschte Ereignisse Lebensqualität (nach SF-36, CLDQ-HCV, FACIT-F, WPAI)	A4	Ausschließlich andere Endpunkte bzw. andere Endpunkt-Analyse, so dass Matching mit Sofosbuvir-Studie nicht möglich ist
Studientyp	E5	Randomisierte Studien	A5	Alle anderen Studientypen
Studiendauer	E6	Keine Limitation	A6	Zwischenauswertungen, die Ergebnisse vor Abschluss des geplanten Therapieregimes berichten
Sprache	E7	Deutsch, englisch oder andere westeuropäische Sprache	A7	Alle anderen Sprachen
Publikationstyp	E8	Vollpublikation, Studienregistereinträge, Dossiers der frühen Nutzenbewertung	A8	Poster, (Konferenz-)Abstract oder ähnliche unvollständige Form, Studienregistereinträge ohne Ergebnisse, Mehrfachpublikation

Kriterien für den Einschluss von Studien für den indirekten Vergleich: Studien, die die Anwendung der dualen Kombination (PEG/RBV) untersuchen

Die Ein- bzw. Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen der dualen Kombination (PEG/RBV) lauteten wie folgt:

Einschlusskriterien

Population: Entsprechend der Zulassung der Proteasehemmer wurden Studien eingeschlossen, in denen erwachsene Patienten (ab 18 Jahren) mit CHC untersucht wurden. Die Einschränkung auf bestimmte Genotypen (GT1, GT 2,3 bzw. GT 4,5,6) bzw. weitere Teilpopulationen (Patienten mit Zirrhose, Patienten mit Ko-Infektion durch HIV) erfolgte erst beim Filtern der gefundenen Treffer.

Intervention: Es wurden Studien berücksichtigt, die in einem Studienarm als Intervention die Anwendung einer dualen Therapie mit PEG/RBV untersuchten. Dosierung und Dauer der Anwendung der Therapie musste den Angaben der deutschen Fachinformation entsprechen.

Vergleichstherapie: Da die Studien für einen indirekten Vergleich herangezogen werden sollten, wurde keine bestimmte Vergleichstherapie festgelegt.

Endpunkte: Es wurden Studien eingeschlossen, in denen Ergebnisse zu mindestens einem der folgenden Endpunkte berichtet wurden:

- Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR); wenn möglich mit Nachweis des SVR 24 Wochen nach Therapieende
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (nach SF-36, CLDQ-HCV, FACIT-F, WPAI)

Studientyp: Zur Begrenzung der Trefferzahl wurde zur Abstractssuche und im Filter 1 auf RCT eingeschränkt. Im Filter 2 wurden nur randomisierte Studien eingeschlossen.

Studiendauer: Da die Therapiedauer und der Zeitpunkt für die Erhebung des Endpunkts SVR üblicherweise genau definiert sind, war es nicht erforderlich Ein-/Ausschlusskriterien hinsichtlich der Studiendauer zu definieren.

Sprache: Es wurden Studien eingeschlossen, die in deutscher, englischer oder einer anderen westeuropäischen Sprache (italienisch, französisch, spanisch, portugiesisch, niederländisch, alle skandinavischen Sprachen incl. finnisch) publiziert wurden.

Publikationstyp: Es wurden in erster Linie Vollpublikationen berücksichtigt. Ggf. wurden Informationen aus Studienregistern herangezogen.

Ausschlusskriterien

Folgende Ausschlusskriterien wurden definiert:

Population: Nicht eingeschlossen wurden Studien, in denen andere Patienten als solche mit CHC untersucht wurden.

Ausgeschlossen wurden außerdem Studien, in denen ausschließlich Ergebnisse zu bestimmten HCV-Subtypen (z.B. GT 1a oder 1b) oder in Deutschland sehr seltenen GT (z.B. nur GT 5 oder GT 6) berichtet wurden. Zur Begründung des Ausschlusses von Studien mit ausschließ-

lich GT 1a oder 1b-Subtyp siehe oben. Die Gruppe der Patienten mit HCV-GT 4,5,6 wird in diesem Dossier zusammengefasst betrachtet, weil diese GT in Deutschland insgesamt selten und die GT 5,6 sehr selten sind. Durch Einschluss einzelner Studien, die nur die sehr seltenen GT 5 oder 6 betrachten, wären Patienten mit entsprechenden Infektionen im Studienpool möglicherweise überrepräsentiert.

Ausgeschlossen wurden Studien, die über Teil-Populationen berichteten, die bereits durch den Einschluss übergeordneter Publikationen berücksichtigt wurden.

Intervention bzw. Vergleichstherapie: Ausgeschlossen wurden alle Studien, in denen Therapieschemata und Dosierungen untersucht wurden, die nicht den Angaben in der Fachinformation der betreffenden Wirkstoffe entsprachen.

Dies betraf insbesondere die Dosierung von Ribavirin, das in den meisten Fällen gewichtsabhängig zu dosieren ist (6),(7),(8). Es wurden alle Studien ausgeschlossen, in denen Ribavirin entweder nicht gewichtsabhängig dosiert wurde, obwohl dies für die untersuchte Population laut Fachinformation erforderlich gewesen wäre. Studien wurden auch ausgeschlossen, wenn Ribavirin zwar gewichtsabhängig dosiert wurde, das Niveau der Ribavirindosis jedoch deutlich unter bzw. über dem in der Fachinformation genannten lag. Studien wurden auch ausgeschlossen, wenn die Dosis von Peginterferon alfa-2a bzw. alfa-2b nicht den Angaben der Fachinformation entsprach oder die Dauer der Behandlung von den Angaben in der Fachinformation abwich.

Endpunkt: Studien wurden ausgeschlossen, wenn die dargestellte Endpunkt-Auswertung nicht vergleichbar mit denen in den Sofosbuvir-Studien waren (bspw. andere Zeitpunkte der Auswertung bei Lebensqualität)

Studientypen: Alle anderen Studientypen als randomisierte Studien wurden ausgeschlossen.

Publikationstyp: Poster, (Konferenz-)Abstract oder ähnliche unvollständige Publikationen sowie Studienregistereinträge ohne Ergebnisse wurden ausgeschlossen.

Filterkriterien

Nachfolgend werden die Ein- und Ausschlusskriterien für Sichtung der Titel und Abstracts (Filter 1) sowie der Volltexte (Filter 2) tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-12: Ein- und Ausschlusskriterien für den **nicht adjustierten indirekten (historischen)** Vergleich bei Patienten mit Infektion durch HCV-GT 1 und Zirrhose

Population	E1	Erwachsene Patienten (ab 18 Jahren) mit CHC durch den Genotyp 1 (naiv) und Zirrhose	A1	Ausschließlich andere als die unter E1 genannte Populationen Ausschließlich Patienten mit Infektionen durch einen Subtyp (GT 1a oder 1b) Ergebnisse für die Subgruppe der Patienten mit GT 1 bzw. therapienaiven oder weitere relevante Subgruppen (Zirrhose) nicht gesondert dargestellt Ergebnisse für Teilpopulationen von Studien, die bereits eingeschlossen wurden
Intervention	E2	Peginterferon alfa-2 + Ribavirin	A2	Dosierung oder Therapieschema entspricht nicht den Angaben in den Fachinformationen für Peginterferon bzw. Ribavirin, in Bezug auf den GT 2,3, ggf. auch unter Berücksichtigung weiterer Patientencharakteristika wie vorbehandelte Patienten
Vergleichstherapie	E3	Jegliche Vergleichstherapie	A3	Keine Limitation
Endpunkte	E4	SVR(24) Unerwünschte Ereignisse Lebensqualität (nach SF-36, CLDQ-HCV, FACIT-F, WPAI)	A4	Ausschließlich andere Endpunkte bzw. andere Endpunkt-Analyse, so dass Matching mit Sofosbuvir-Studie nicht möglich ist
Studientyp	E5	RCTs/Randomisierte Studien	A5	Alle anderen Studientypen
Studiendauer	E6	Keine Limitation	A6	Zwischenauswertungen, die Ergebnisse vor Abschluss des geplanten Therapieregimes berichten
Sprache	E7	Deutsch, englisch oder andere westeuropäische Sprache	A7	Alle anderen Sprachen
Publikationstyp	E8	Vollpublikation, Studienregistereinträge, Dossiers der frühen Nutzenbewertung	A8	Poster, (Konferenz-)Abstract oder ähnliche unvollständige Form, Studienregistereinträge ohne Ergebnis, Mehrfachpublikation

Tabelle 4-13: Ein- und Ausschlusskriterien für den **nicht adjustierten indirekten (historischen)** Vergleich bei Patienten mit Infektion durch HCV-GT 2,3

Population	E1	Erwachsene Patienten (ab 18 Jahren) mit CHC durch den Genotyp 2 (therapieerfahren) oder Genotyp 3	A1	Ausschließlich andere als die unter E1 genannte Populationen Keine Darstellung der Ergebnisse getrennt für GT 2 oder GT 3 bzw. weitere relevante Subgruppen (z.B. vorbehandelt) Ergebnisse für Teilpopulationen von Studien, die bereits eingeschlossen wurden
Intervention	E2	Peginterferon alfa-2 + Ribavirin	A2	Dosierung oder Therapieschema entspricht nicht den Angaben in den Fachinformationen für Peginterferon bzw. Ribavirin, in Bezug auf den GT 2,3, ggf. auch unter Berücksichtigung weiterer Patientencharakteristika wie vorbehandelte Patienten
Vergleichstherapie	E3	Jegliche Vergleichstherapie	A3	Keine Limitation
Endpunkte	E4	SVR(24) Unerwünschte Ereignisse Lebensqualität (nach SF-36, CLDQ-HCV, FACIT-F)	A4	Ausschließlich andere Endpunkte bzw. andere Endpunkt-Analyse, so dass Matching mit Sofosbuvir-Studie nicht möglich ist
Studientyp	E5	RCTs/Randomisierte Studien	A5	Alle anderen Studientypen
Studiendauer	E6	Keine Limitation	A6	Zwischenauswertungen, die Ergebnisse vor Abschluss des geplanten Therapieregimes berichten
Sprache	E7	Deutsch, englisch oder andere westeuropäische Sprache	A7	Alle anderen Sprachen
Publikationstyp	E8	Vollpublikation, Studienregistereinträge, Dossiers der frühen Nutzenbewertung	A8	Poster, (Konferenz-)Abstract oder ähnliche unvollständige Form, Studienregistereinträge ohne Ergebnis, Mehrfachpublikation

Tabelle 4-14: Ein- und Ausschlusskriterien für den **nicht adjustierten indirekten (historischen)** Vergleich bei Patienten mit Infektion durch HCV-GT 4,5,6

Population	E1	Erwachsene Patienten (ab 18 Jahren) mit CHC durch den Genotyp 4,5,6 (therapienaiv)	A1	Ausschließlich andere als die unter E1 genannte Populationen Ausschließlich Patienten mit sehr seltenen GT 5 oder GT 6 Keine Darstellung der Ergebnisse getrennt für GT 4,5,6 bzw. GT 4 bzw. weitere relevante Subgruppen (z.B. therapienaiv) Ergebnisse für Teilpopulationen von Studien, die bereits eingeschlossen wurden
Intervention	E2	Peginterferon alfa-2 + Ribavirin	A2	Dosierung oder Therapieschema entspricht nicht den Angaben in den Fachinformationen für Peginterferon bzw. Ribavirin in Bezug auf die Behandlung von Patienten mit dem GT 4(5,6)
Vergleichstherapie	E3	Jegliche Vergleichstherapie	A3	Keine Limitation
Endpunkte	E4	SVR(24) Unerwünschte Ereignisse Lebensqualität (nach SF-36, CLDQ-HCV, FACIT-F)	A4	Ausschließlich andere Endpunkte bzw. andere Endpunkt-Analyse, so dass Matching mit Sofosbuvir-Studie nicht möglich ist
Studientyp	E5	RCTs/Randomisierte Studien	A5	Alle anderen Studientypen
Studiendauer	E6	Keine Limitation	A6	Zwischenauswertungen, die Ergebnisse vor Abschluss des geplanten Therapieregimes berichten
Sprache	E7	Deutsch, englisch oder andere westeuropäische Sprache	A7	Alle anderen Sprachen
Publikationstyp	E8	Vollpublikation, Studienregistereinträge, Dossiers der frühen Nutzenbewertung	A8	Poster, (Konferenz-)Abstract oder ähnliche unvollständige Form, Studienregistereinträge ohne Ergebnis, Mehrfachpublikation

Tabelle 4-15: Ein- und Ausschlusskriterien für den **nicht adjustierten indirekten (historischen)** Vergleich bei Patienten mit HIV-Ko-Infektion

Population	E1	Erwachsene Patienten (ab 18 Jahren) mit CHC und Ko-Infektion durch HIV	A1	Ausschließlich andere als die unter E1 genannte Populationen Keine Darstellung der Ergebnisse getrennt für Patienten mit HIV-Ko-Infektion sowie nach GT 1 bzw. GT 2,3 Ergebnisse für Teilpopulationen von Studien, die bereits eingeschlossen wurden
Intervention	E2	Peginterferon alfa-2 + Ribavirin	A2	Dosierung oder Therapieschema entspricht nicht den Angaben in den Fachinformationen für Peginterferon bzw. Ribavirin in Bezug auf die Behandlung von Patienten mit CHC und Ko-Infektion durch HIV
Vergleichstherapie	E3	Jegliche Vergleichstherapie	A3	Keine Limitation
Endpunkte	E4	SVR(24) Unerwünschte Ereignisse Lebensqualität (nach SF-36, CLDQ-HCV, FACIT-F)	A4	Ausschließlich andere Endpunkte bzw. andere Endpunkt-Analyse, so dass Matching mit Sofosbuvir-Studie nicht möglich ist
Studientyp	E5	RCTs/Randomisierte Studien	A5	Alle anderen Studientypen
Studiendauer	E6	Keine Limitation	A6	Zwischenauswertungen, die Ergebnisse vor Abschluss des geplanten Therapieregimes berichten
Sprache	E7	Deutsch, englisch oder andere westeuropäische Sprache	A7	Alle anderen Sprachen
Publikationstyp	E8	Vollpublikation, Studienregistereinträge, Dossiers der frühen Nutzenbewertung	A8	Poster, (Konferenz-)Abstract oder ähnliche unvollständige Form, Studienregistereinträge ohne Ergebnis, Mehrfachpublikation

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 in folgenden Fällen erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt:

- Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.
- Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Für alle bibliografischen Recherchen wurden folgende Datenbanken berücksichtigt:

- Embase (Zugang über Ovid)
- MEDLINE (Zugang über Pubmed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)
- The Cochrane Library (Zugang: <http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>)

Generelle Einschränkungen wurden nur in Bezug auf die Sprache vorgenommen. Es wurden nur Publikationen berücksichtigt, die in deutscher, englischer oder einer anderen westeuropäischen Sprache (italienisch, französisch, spanisch, portugiesisch, niederländisch, alle skandinavischen Sprachen incl. finnisch) publiziert wurden. Dies entspricht der vom IQWiG beschriebenen Vorgehensweise für die Literaturrecherche im Methodenpapier Version 4.1(3).

Die bibliografische Recherche wurde durchgeführt:

- a. Zur Auffindung von Studien, in denen der Nutzen und Zusatznutzen von Sofosbuvir untersucht wurde (s. Abschnitt 4.3.1).
- b. Zur Auffindung von Studien für die durchgeführten indirekten Vergleiche (s. 4.3.2.3).

Für die Recherchen zu den a. bzw. b. genannten Studien waren jeweils völlig unterschiedliche Suchstrategien erforderlich. Die vollständigen Suchstrategien sowie das Datum der Suche sind im Anhang 4-A dokumentiert.

Die Recherche zu den unter b. genannten Studien umfasste verschiedene Recherchen, die strukturell identisch und inhaltlich sehr ähnlich waren. Es wurden daher zwei Rechercheblöcke durchgeführt, die sich jeweils durch die Einschlusskriterien in Bezug auf die Intervention unterschieden: Für den einen Block wurde nach Studien gesucht, in denen mit der Kombination aus PEG/RBV behandelt wurde, für den anderen nach Studien, in denen mit der Kombination aus PEG/RBV/PI behandelt wurde.

Für jeden Rechercheblock wurden im Hinblick auf die weiteren Unter-Fragestellungen (insbesondere Genotyp und Status in Bezug auf eine antivirale Vorbehandlung der CHC) die gefundenen Treffer gefiltert (Filter 2).

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

Für alle durchgeführten Recherchen wurden folgende Studienregister berücksichtigt und die in Anhang 4-B genannten Suchstrategien angewandt:

- Clinicaletrials.gov (www.clinicaltrials.gov)
- Suchportal der WHO ICTRP (<http://apps.who.int/trialsearch/>)

Das Register clinicalstudyresults.org stand nicht mehr zur Verfügung.

Es wurden bei der Suche keine generellen Einschränkungen vorgenommen.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Aus den durch die bibliografische Recherche und die Recherche in Studienregistern erzielten Treffer wurden jeweils entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Personen unabhängig die relevanten Studien gefiltert. Dabei wurden in einem ersten Schritt (Filter 1) zunächst nur die Titel sowie bei der bibliografischen Recherche auch die Abstracts gesichtet. Aus den so gefilterten Studien wurden in einem zweiten Schritt (Filter 2) anhand der Volltexte bzw. Detail-Informationen aus den Studienregistern die relevanten Studien selektiert. Ergab die Selektion der beiden Personen Diskrepanzen, so wurde eine dritte Person zur Entscheidungsfindung hinzugezogen.

Alle jeweils selektierten Studien gingen in den Studienpool ein.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials erfolgte auf Studienebene für alle eingeschlossenen RCT, deren Ergebnisse für die Nutzenbewertung im Ab-

schnitt 4.3.1 (Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel) dargestellt werden.

Neben den direkten Vergleichen wurden auch nicht adjustierte indirekte Vergleiche („historische Vergleiche“) durchgeführt. Da für die historischen Vergleiche jeweils nur einzelne Arme aus den berücksichtigten Studien herangezogen werden konnten und die Therapiearme innerhalb der jeweiligen Studie nicht verglichen wurden, ist die Bewertung von Verzerrungsaspekten und des Verzerrungspotenzials auf Studienebene nicht zielführend. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials soll Aufschluss darüber geben, ob in einer vergleichenden Studie die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Diese Information ist unwesentlich, wenn einzelne Arme aus Studien in Bezug zu einzelnen Armen aus anderen gesetzt werden. In diesen Fällen ist es von viel größerer Relevanz die Vergleichbarkeit der betrachteten Arme zu diskutieren. Es wurde daher für die entsprechenden Studien eine solche Bewertung lediglich aus formalen Gründen und nur in tabellarischer Form sowie im Anhang 4-G durchgeführt um die Vollständigkeit des Moduls 4 sicherzustellen. Um das mögliche Verzerrungspotenzial innerhalb eines historischen Vergleichs zu beurteilen, wurde für alle im jeweiligen historischen Vergleich berücksichtigten Studien bewertet, inwieweit die jeweils untersuchten Patientenpopulationen vergleichbar waren. Dabei wurden neben Alter und Geschlecht insbesondere die folgenden Patientcharakteristika berücksichtigt: HCV-Genotyp, Status der Vorbehandlung, Anteil von Patienten mit Zirrhose.

Außerdem waren einarmige, interventionelle Zulassungstudien zu berücksichtigen, deren Ergebnisse im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt sind. Aus den o.g. Gründen erübrigt sich für einarmige Studien die Beurteilung von Verzerrungsaspekten ebenfalls, da sich die wesentlichen Aspekte der Beurteilung auf die Randomisierung und Verblindung beziehen und diese Aspekte bei einarmigen Studien keine Rolle spielen. Daher wurde auch für alle einarmigen Studien auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene verzichtet.

Für die Studien, bei denen Verzerrungsaspekte und das Verzerrungspotenzial auf Studienebene bewertet wurden, war das Vorgehen wie folgt: Entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage (insbesondere Anhang 4-F) wurden die relevanten Informationen betreffend

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

extrahiert und bewertet. Grundlage für die Extraktion war im Falle der Studien des pharmazeutischen Unternehmers der Studienbericht. Für andere Studien wurden die zur Verfügung stehenden Unterlagen berücksichtigt (in der Regel Publikationen und ggf. ergänzende publizierte Informationen (supplementary material) zu diesen Publikationen). Entsprechend der Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial der Studien insgesamt als „niedrig“ bzw. „hoch“ eingestuft.

Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht berücksichtigt.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Für die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wurden die folgenden Aspekte entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage (insbesondere Anhang 4-F) geprüft:

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

Auch für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wurde für die Studien des pharmazeutischen Unternehmers jeweils der Studienbericht herangezogen. Für andere Studien wurden in der Regel Publikationen einschließlich Ergänzungen berücksichtigt.

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.

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen RCT wird in Abschnitt 4.3.1 und den zugehörigen Anhängen entsprechend der geforderten Vorgehensweise in den vorgegebenen Tabellen dargestellt.

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.

In den Abschnitten 4.3.1 sowie 4.3.2 erfolgt für die Studien eine zusammenfassende Beschreibung, wobei ggf. nicht alle Items des CONSORT-Statements berücksichtigt werden.

Für die Studien des pharmazeutischen Unternehmers stehen alle erforderlichen Informationen (basierend auf den Studienreports und statistischen Analyseplänen) in jedem Fall zur Verfügung.

Für die RCTs des pharmazeutischen Unternehmers wurden zusätzlich die CONSORT-Statements im Anhang 4-F des Moduls 4 ausgefüllt, so dass die erforderlichen Informationen zur Verfügung stehen. Die Anforderungen des CONSORT-Statements wurden insoweit erfüllt.

Andere Studien als die des pharmazeutischen Unternehmers wurden überwiegend zur Durchführung nicht adjustierter indirekter Vergleiche berücksichtigt, d.h., es wurden aus den Studien in der Regel nur einzelne Arme betrachtet. Vor diesem Hintergrund sind detailliertere Angaben zu Randomisierung, Fallzahlschätzung, Verblindung, statistischen Methoden etc., wie sie das CONSORT-Statement fordert, von geringerer Bedeutung und es wird davon ausgegangen, dass die in diesem Modul 4 vorgelegten Informationen zur Beschreibung dieser Studien ausreichend sind.

In Abschnitt 4.3.2.3 werden auch nicht vergleichende (einarmige), interventionelle Studien der Phase 3 dargestellt (z.B. NEUTRINO). Da es sich um nicht randomisierte Studien handelt, kommen die Anwendungen des CONSORT-Statements zur Studienbeschreibung nicht in Frage. Auch die Beachtung der TREND-Kriterien ist für diese Studien keine Alternative, da die TREND-Kriterien für Studien entwickelt wurden, die Interventionen in Bezug auf Verhalten oder Public-Health-Maßnahmen untersuchen (9). Die Kriterien des STROBE-Statements treffen ebenfalls nicht auf die unter Abschnitt 4.3.2.3 dargestellten nicht vergleichenden Studien zu, weil es sich bei ihnen um interventionelle und nicht um Beobachtungsstudien handelt. Die Beschreibung orientiert sich daher – soweit zutreffend – ebenfalls an den Kriterien des CONSORT-Statements.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

In den relevanten Studien wurden Patienten mit den folgenden Patientencharakteristika beschrieben:

- erwachsene Patienten (mindestens 18 Jahre alt)
- CHC, unabhängig vom HCV-Genotyp; bedingt durch die unterschiedlichen Therapiestandards für die HCV-Genotypen wurden in Studien in der Regel entweder Patienten eingeschlossen mit Infektionen durch GT 1,4,5,6 oder durch GT 2,3
- Patienten mit oder ohne HIV-Ko-Infektion
- Patienten mit und ohne Leberzirrhose
- in Bezug auf die antivirale Behandlung der CHC therapienaive und erfolglos vorbehandelte Patienten
- für eine Interferon-Behandlung geeignete und ungeeignete Patienten (Einschränkungen aus medizinischen Gründen oder Ablehnung der Therapie durch die Patienten)

Subgruppen wurden nach folgenden Charakteristika gebildet und für das vorliegende Dossier prinzipiell berücksichtigt (s.a. Abschnitt 4.2.5.5):

- Altersgruppe
- Geschlecht
- Genotyp des HCV, bei GT 1 auch Subtyp (a/b)
- Diagnose einer Leberzirrhose
- Ergebnis einer erfolglosen antiviralen Vorbehandlung der CHC (Null-Response, Relaps)
- Ggf. Dauer einer vorherigen Interferon-basierten Therapie
- Viruslast (HCV-RNA als IU/ml oder 6 log 10-Angabe) zu Beginn der Studie (Baseline)
- Body-Mass-Index (BMI)
- IL28B-Genotyp
- Konzentration der ALT

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte berücksichtigt:

- Anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR)
- Unerwünschte Ereignisse
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Folgenden wird begründet, warum die betrachteten Endpunkte als patientenrelevant anzusehen sind.

Entsprechend §3, Absatz 1 des 5. Kapitel der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“

Insofern sind die Endpunkte „unerwünschte Ereignisse“ und „Lebensqualität“ per definitionem patientenrelevant. Zur Erhebung wurden allgemein übliche und validierte Instrumente eingesetzt (SF-36, CLDQ-HCV, FACIT-F, WPAI: Hep C).

Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)

Als patientenrelevanter Endpunkt in Bezug auf die Heilung der Infektion durch das HCV wird das SVR dargestellt. Überwiegend werden SVR24-Ergebnisse berücksichtigt (bestimmt 24 Wochen nach Ende der Therapie). Dies entspricht den Vorgaben der nationalen wie auch internationalen Leitlinien (10),(11). Für einige Studien lagen zum Zeitpunkt der Dossier-Erstellung erst Ergebnisse zum Endpunkt SVR12 (bestimmt 12 Wochen nach Ende der Therapie) vor. Für eine Studie sind Ergebnisse zum SVR 12 Wochen nach erfolgter Lebertransplantation verfügbar.

Zwischen SVR12 und SVR24 besteht eine hohe Konkordanz: Auswertungen der RCTs FIS-SION und POSITRON zeigen, dass von den mit Sofosbuvir behandelten Patienten insgesamt 314 Patienten SVR12 erreichten und genauso viele Patienten SVR24 (12). In der NEUTRINO-Studie hatten ebenfalls alle 296 Patienten mit SVR12 auch ein SVR24. Das anhaltende virologische Ansprechen kann bereits 12 Wochen nach Therapieende ermittelt werden (13),(14). Der CHMP-Assessment-Report (1) zu Sofosbuvir führt ebenfalls aus, dass SVR üblicherweise nach 24 Wochen nach Therapieende bestimmt wird, dass jedoch die meisten Relaps-Fälle innerhalb von 4 Wochen nach Ende der Behandlung auftreten und eine Konkordanz von 98 bis 99% zwischen fehlendem Virusnachweis nach 12 Wochen ab Therapieende und SVR24 gezeigt werden konnte. Daher wird die Nicht-Nachweisbarkeit von HCV-RNA 12 Wochen nach Ende der Behandlung (SVR12) derzeit von den europäischen und US-amerikanischen Zulassungsbehörden als primärer Endpunkt in klinischen Studien akzeptiert.

Allerdings können gelegentlich späte Fälle von Relaps auftreten, im Allgemeinen ist jedoch die Dauerhaftigkeit von SVR hinreichend belegt worden (siehe (15); zitiert nach (1)).

Daher werden in diesem Dossier – sofern keine Ergebnisse zu SVR24 vorliegen – jeweils Ergebnisse zu SVR12 vorgelegt.

Laut aktueller deutscher Leitlinie ist das Ziel der Behandlung der CHC die Elimination des HCV und damit die Senkung von Morbidität und Mortalität (10). Nachgewiesen wird die erfolgreiche Viruselimination in der Praxis dadurch, dass dauerhaft, d.h. mindestens 24 Wochen nach Ende der Therapie, keine Virus-RNA im Blut nachweisbar ist (anhaltendes oder dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)). Die Bestimmung des SVR ist etablierte Praxis, und SVR wurde bei Patienten mit Hepatitis C vom G-BA in früheren Verfahren bereits als patientenrelevant anerkannt (16),(17). Zur weiteren Begründung, warum SVR als Surrogatendpunkt eingesetzt wurde, siehe Abschnitt 4.5.4.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen 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 anhand des Odds Ratio durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

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

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.

terogenität 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.

Entfällt, da keine Meta-Analysen durchgeführt wurden.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sensitivitätsanalysen wurden für den Endpunkt SVR für die in Abschnitt 4.3.1 dargestellten RCTs durchgeführt. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen werden damit begründet, dass bei Patienten mit fehlenden Werten für den Endpunkt SVR24 ggf. die Werte für SVR12 imputiert wurden (sogenanntes LOCF: *last observation carried forward*). Es besteht zwar eine hohe Konkordanz zwischen SVR12 und SVR24 (siehe Abschnitt 4.2.5.2), dennoch wurde die Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um zu prüfen, welchen Effekt es hätte, wenn nicht die fehlenden Daten ersetzt worden wären, sondern für alle Patienten mit fehlenden Werten für SVR24 ein Therapieversagen angenommen worden wäre.

Für die Sensitivitätsanalyse wurde die Anzahl der Patienten mit LOCF in Bezug auf SVR24 ermittelt. Es wurde dann diese Zahl von der Anzahl Patienten mit SVR24 abgezogen und die SVR-Rate auf dieser Basis bestimmt.

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

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium

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

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Subgruppen in Bezug auf den Endpunkt SVR

Zur Auswahl der zu berücksichtigenden Subgruppen wurde auf die Zulassungsstudien für Sofosbuvir zurückgegriffen (insbesondere FUSION, FISSION, NEUTRINO, POSITRON).

Für den im vorliegenden Dossier untersuchten patientenrelevanten Endpunkt SVR24 wurden in den von Gilead verantworteten Studien à priori keine Subgruppen festgelegt. Eine à priori Festlegung von Subgruppen gab es nur für den primären Endpunkt SVR12 (18),(19),(20). Wie in der gepoolten Auswertung der Studien FISSION und POSITRON dargestellt ist, erreichten von den n=316 Patienten, die SVR12 erreichten, nur n=2 (0,6%) Patienten SVR24 nicht; umgekehrt erreichte von den n=117 Patienten, die SVR12 nicht erreichten, nur n=1 (0,9%) SVR24 (12). SVR12 wird immer in Kombination mit SVR24 untersucht und ist in den meisten der zu Sofosbuvir vorgelegten Studien der primäre Endpunkt. Von den europäischen und US-amerikanischen Zulassungsbehörden wird daher SVR12 als primärer Endpunkt akzeptiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2, (1)).

Es ist daher nicht davon auszugehen, dass eine Subgruppenanalyse für den Endpunkt SVR24 zu prinzipiell anderen Ergebnisse führen würde als für den Endpunkt SVR12. Zur Identifikation möglicher Effektmodifikatoren wurde daher geprüft, in welchen Subgruppen sich die Ergebnisse in Bezug auf SVR12 unterschieden. Zur Beurteilung lagen univariate Regressionsanalysen, multivariate Regressionsanalysen und Forest-Plots vor (21),(22),(23),(24),(25),(26). Es wurden vor allem die Ergebnisse der multivariaten Regressionsanalyse berücksichtigt (21),(22).

Bei der Auswahl der zu berücksichtigenden Subgruppen wurde darüber hinaus geprüft, ob es sich bei dem jeweiligen Parameter um einen bekannten prädiktiven Faktor für den Erfolg einer antiviralen Therapie bei HCV handelt. Solche Prädiktoren waren in der Vergangenheit sehr wichtig bei der individuellen Entscheidung, ob die Interferon-basierte Therapie, die mit erheblichen unerwünschten Wirkungen einhergeht (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2) fortgeführt werden soll, wenn die Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Therapie gering ist. Prädiktoren sind einerseits virale Faktoren, andererseits patientenbezogenen Faktoren (27). Zu beachten ist, dass die meisten Studien, die herangezogen werden können, Patientenpopulationen untersuchten, die mit PEG/RBV behandelt wurden.

Subgruppenanalysen werden nur für die im Dossier dargestellten RCT durchgeführt. Für alle weiteren Studien, die im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt werden, werden ggf. die Ergebnisse für Subgruppen dargestellt, jedoch keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Zur Begründung für dieses Vorgehen siehe Abschnitt 4.3.2.3.7.4.

In der folgenden Tabelle ist dargestellt, welche Subgruppen für die RCT POSITRON und FISSION a priori festgelegt wurden und welche Subgruppen im Dossier jeweils dargestellt wurden.

Tabelle 4-16: Übersicht zu den Subgruppen, die für die RCT POSITRON und FISSION a priori für den Endpunkt SVR12 festgelegt wurden sowie zu den Subgruppen, für die in diesem Dossier Subgruppenanalysen zum Endpunkt SVR24 vorgelegt werden

Subgruppe	POSITRON		FISSION	
	a priori definiert	Subgruppenanalyse zu SVR24 durchgeführt	a priori definiert	Subgruppenanalyse zu SVR24 durchgeführt
Enrollment Stratum	nein	nein	ja	nein
Alter (< 50 Jahre, ≥ 50 Jahre)	ja	ja	ja	ja
Geschlecht (männlich, weiblich)	ja	ja	ja	ja
Rasse (schwarz, nicht schwarz)	ja	nein	ja	nein
Ethnie (Hispanic/Latino, nicht Hispanic/Latino)	ja	nein	ja	nein
Zirrhose (vorhanden, nicht vorhanden)	ja	ja	ja	ja
HCV-Genotyp (2, 3)	ja	ja	ja	ja
Ausgangsviruslast der HCV-RNA (< 6 log ₁₀ IU/mL, ≥ 6 log ₁₀ IU/mL)	ja	ja	ja	ja
Ausgangs-BMI (< 30 kg/m ² , ≥ 30 kg/m ²)	ja	nein	ja	nein
Region (US, nicht-US)	ja	nein	ja	nein
Ausgangs-ALT (≤ 1.5 × ULN, > 1.5 × ULN)	ja	nein	ja	nein
IL28B-Genotyp (CC, non-CC)	ja	ja	ja	ja
Vorherige HCV-Behandlung (keine, ≤ 12 Wochen, > 12 Wochen)	ja	ja	entfällt	entfällt
Interferon-Klassifikation (ineligible, intolerant, unwilling)	ja	nein	entfällt	entfällt

Im Folgenden findet sich die Begründung für die in diesem Dossier dargestellten bzw. nicht dargestellten Subgruppenanalysen für den Endpunkt SVR24 der RCT POSITRON und FISSION.

Für die RCT POSITRON und FISSION durchgeführte Subgruppenanalysen zu SVR24

Geschlecht

In drei Studien (POSITRON, FUSION, FISSION) war die Rate der Patienten, die SVR12 erreichten, bei den Frauen signifikant höher als bei den Männern (22),(21), in der NEUTRI-

NO-Studie lag die Rate bei Frauen numerisch höher (21). In der POSITRON-Studie wurde der signifikante Einfluss des Geschlechts auch in der multivariaten Regressionsanalyse bestätigt. Daher wird für SVR24 eine Subgruppenanalyse nach Geschlecht (männlich, weiblich) durchgeführt, obwohl in der Literatur das Geschlecht nicht durchgängig als Prädiktor beschrieben wird (28),(29).

Altersgruppe

Festgelegt wurde eine Kategorisierung nach dem Alter bei Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation. In den Studien FISSION, NEUTRINO und POSITRON wurden die Gruppen mit <50 und ≥50 Jahre festgelegt, für die Studie FUSION mit <65 und ≥65 Jahre. Tatsächlich sind jedoch auch in den Analysen der FUSION-Studie die Altersgruppen mit <50 bzw. ≥50 Jahre bezeichnet (24),(22). In keiner der Studien erwies sich das Alter als signifikanter Einflussfaktor für den Endpunkt SVR12. Das Alter wurde in der Literatur teilweise als Prädiktor für SVR beschrieben, allerdings bei anderer Altersgrenze (27),(30). Es ist unklar, warum das Alter einen Einfluss auf die zu erwartende SVR-Wahrscheinlichkeit hat. Diskutiert wird, dass ältere Patienten häufiger mit GT 1b infiziert sind, sie resistenter gegen eine Interferontherapie sind oder bei ihnen die Lebererkrankung weiter fortgeschritten ist (27). Es ist also nicht auszuschließen, dass die Altersgruppe ein Effektmodifikator sein könnte. Es wird daher eine entsprechende Subgruppenanalyse durchgeführt.

HCV-Genotyp (1 und 4,5,6)

In den Studien ATOMIC und NEUTRINO wurden Patienten der mit Infektionen durch die Genotypen 1 sowie 4, 5 und 6 eingeschlossen. In Bezug auf SVR24 sollten Patienten mit einer Infektion durch GT 1 auf jeden Fall getrennt von Patienten mit Infektionen durch die Genotypen 4,5 oder 6 betrachtet werden, da die Vergleichstherapie jeweils unterschiedlich ist.

HCV Genotyp (2 und 3)

Bei Patienten mit Infektionen durch GT 2 oder 3 wurde der Anteil, der den Endpunkt SVR12 erreichte, hochsignifikant durch den Genotyp beeinflusst. Der Anteil war bei Patienten mit GT 3-Infektionen niedriger als bei GT 2-Infektion (21),(22). Darüber hinaus ist bei Patienten mit GT 3-Infektion entsprechend Fachinformation (31) eine längere Behandlungsdauer erforderlich als bei GT 2-Infektion. Daher wird eine Subgruppenanalyse nach GT 2 und 3 durchgeführt.

HCV-Subtyp (1a und 1b)

Es wird eine Auftrennung der Population nach GT 1a und GT 1b vorgenommen. Zwar war der Anteil der Patienten, die SVR12 erreichten, bei einer Infektion durch GT 1b mit 81,8% (95%KI 70,4%; 90,2%) geringer als bei GT 1a mit 91,6% (95%KI 87,7%; 94,8%), doch war der Effekt nicht signifikant (21). Die 95%KI überlappen sich, allerdings nur geringfügig. D.h., dass möglicherweise auch die geringe Fallzahl (n = 225 mit GT 1a; n = 66 für GT 1b) zu den Unsicherheiten bezüglich eines Unterschieds zwischen den Subtypen führte. Es ist also nicht

auszuschließen, dass der GT 1-Subtyp ein Effektmodifikator sein könnte. Es werden daher Ergebnisse für diese Subgruppen dargestellt.

Leberzirrhose (ja, nein)

Einerseits kennzeichnet die Leberzirrhose ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium der chronischen Hepatitis C und sollte daher als Subgruppenmerkmal entsprechend den Empfehlungen der Dossievorlage in Betracht gezogen werden. Andererseits gilt die Leberzirrhose bzw. die Ausprägung der Leberfibrose als negativer Prädiktor für den Erfolg einer antiviralen Therapie bei chronischer Hepatitis C (10),(27),(29),(32). Aus diesem Grund erfolgte in den Studien FISSION, FUSION und POSITRON die Randomisierung stratifiziert danach, ob eine Leberzirrhose bestand oder nicht (25),(24),(23). Auf dieser Basis ist die Aussagekraft einer Subgruppenanalyse besonders hoch. Erwartungsgemäß zeigte sich in allen Zulassungsstudien bei Patienten mit Leberzirrhose, dass SVR12 signifikant seltener erreicht wurde. Daher wird eine entsprechende Subgruppenanalyse auch für den Endpunkt SVR24 durchgeführt.

Ausgangsviruslast gemessen anhand der HCV-RNA (<800.000 und ≥800.000 IU/ml)

Die Ausgangsviruslast kann das Ergebnis einer antiviralen Behandlung beeinflussen und sie wird daher bspw. bei der Individualisierung der Therapie berücksichtigt (10). Es wird in der Literatur von hoher und niedriger Ausgangsviruslast gesprochen, doch gibt es keine klar definierte Grenze. In den Sofosbuvir-Studien war die Analyse nach Subgruppen entsprechend einer Kategorisierung in $< 6 \log_{10}$ und $\geq 6 \log_{10}$ IU HCV-RNA/ml geplant und wurde für den Endpunkt SVR12 auch durchgeführt (25),(24),(23),(26). Zusätzlich wurde jedoch auch nach Kategorisierung in $<$ bzw. ≥ 800.000 IU/ml analysiert (21),(22). In der deutschen S3-Leitlinie wird häufiger die Grenze von 800.000 IU/ml genannt. In verschiedenen Untersuchungen zu Prädiktoren für den Therapieerfolg wird am häufigsten die Grenze von 800.000 IU/ml genannt (27),(33),(28). Daher wurde die Subgruppenanalyse für SVR24 entsprechend dieser Kategorisierung vorgenommen.

Die Grenzziehung ist in der Literatur nicht einheitlich. Von manchen Autoren wird die Grenze bei ≥ 800.000 IU/ml, von anderen bei > 800.000 IU/ml gezogen. Praktisch dürfte dies kaum von Bedeutung sein, da vermutlich nur bei wenigen Patienten Wert von exakt 800.000 IU/ml festgestellt wird.

IL28B (CC, nicht-CC)

Für das IL28B-Gen (identisch mit dem Gen für Interferon Lambda-3) existieren Polymorphismen, für die nachgewiesen wurde, dass sie als Prädiktoren für den zu erwartenden Therapieerfolg einer antiviralen Therapie bei Hepatitis C herangezogen werden können, insbesondere bei GT 1-Infektionen (34),(35). Es wurden bisher zwei Single Nucleotide Polymorphism (SNP) nachgewiesen, die auch kombiniert auftreten können und in unterschiedlichen Genotypen resultieren. Bei Trägern des CC-Genotyps sind höhere SVR-Raten zu erwarten als bei anderen Genotypen. Daher wurde eine Kategorisierung in CC und nicht-CC vorgenommen, um entsprechende Subgruppenanalysen für SVR24 durchzuführen. Der IL28B-

Polymorphismus beeinflusste in den Sofosbuvir-Studien nur die SVR12-Rate bei Patienten mit GT 1-Infektion. Daher wurde eine entsprechende Subgruppenanalyse auch für SVR24 bei GT 1-infizierten Patienten durchgeführt. Dies ist konsistent mit einer jüngst publizierten Metaanalyse, die für GT 2,3-infizierte Patienten ebenfalls nur einen begrenzten Nutzen für den IL28B-Polymorphismus als Prädiktor für den Therapieerfolg einer antiviralen Therapie feststellen konnte (36). Für Patienten mit GT 2,3-Infektion wird daher die Subgruppenanalyse nach IL28B-Polymorphismus nicht durchgeführt.

Ergebnis der vorherigen HCV-Behandlung (Non-Response, Relapse)

Das Ergebnis einer früheren antiviralen Therapie mit Interferon/Ribavirin galt bislang als starker Prädiktor für den zu erwartenden Erfolg einer erneuten Therapie. Insbesondere bei Null-Respondern waren bei adäquater Durchführung der Vortherapie die Erwartungen an eine erneute Therapie gering (10). In den genannten Phase 3-Zulassungsstudien gab es nur GT 2,3-infizierte, therapieerfahrene Patienten (24). Für diese Patienten war à priori eine Analyse entsprechend vorherigem Therapieergebnis vorgesehen. Diese Analyse ergab zwar keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf SVR12, dennoch wurde für SVR24 eine Subgruppenanalyse durchgeführt, weil für die bisherigen Therapieoptionen die Art des Ansprechens auf eine Vortherapie ein Prädiktor für die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf eine Re-Therapie war (10),(37) (REALIZE).

Vorherige HCV-Therapie ($\leq$ und > 12 Wochen)

Die Dauer der vorherigen HCV-Therapie ist nur für die POSITRON-Studie relevant. Es fand sich ein signifikanter Einfluss auf den Anteil der Patienten mit SVR12 sowohl in der univariaten als auch der multivariaten Regressionsanalyse. Eine Subgruppenanalyse nach Dauer der vorherigen HCV-Therapie wird daher durchgeführt.

Für die RCT POSITRON und FISSION nicht durchgeführte Subgruppenanalysen zu SVR24

Baseline BMI (<30 und ≥ 30 kg/m²)

Lediglich in einer der o.g. Sofosbuvir-Studien erwies sich der BMI in der univariaten Regressionsanalyse als Faktor, der die Wahrscheinlichkeit für SVR12 signifikant beeinflusste. Aus der Literatur ist bekannt, dass Übergewicht ein Risikofaktor für das Fortschreiten der Erkrankung ist: Bei einem BMI über 25 schreitet die Fibrose rascher voran (27). In der Literatur finden sich keine klaren Aussagen zum Einfluss des BMI auf den zu erwartende SVR als unabhängiger Einflussfaktor. Weder die Analysen zum SVR12 der RCT POSITRON noch FISSION ergaben einen Hinweis darauf, dass der BMI ein Einflussfaktor für SVR sein könnte. Auf die Durchführung der Subgruppenanalyse für SVR24 wurde daher verzichtet.

Baseline ALT ($\leq$ und $> 1,5 \times$ oberes Limit Normalwert (ULN))

In o.g. Sofosbuvir-Studien war lediglich in einer Studie (FUSION) zu beobachten, dass bei Patienten mit erhöhter ALT die Rate der Patienten, die SVR12 erreichten, signifikant niedri-

ger war (22), jedoch nur in der univariaten Regressionsanalyse. In der Literatur zeigte sich die ALT-Konzentration meist nicht als Prädiktor für SVR (33),(30),(32). Zudem ist unklar, ob der Grenzwert von 1,5 ULN relevant ist. Die in den RCT POSITRON und FISSION durchgeführten Analysen ergaben keinerlei Hinweis, dass der Baseline-Level der ALT einen Einfluss auf den Endpunkt SVR12 hat. Daher wurden im Dossier keine entsprechenden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Enrollment-Stratum

Diese Subgruppen wurden nur für die FISSION-Studie definiert. Stratifiziert wurde entsprechend Genotyp (2 und 3), Nachweis einer Zirrhose (ja bzw. nein) sowie der Ausgangsviruslast ($<$ bzw. $\geq 6 \log_{10}$ IU HCV-RNA/ml) auf Basis der Daten zum Zeitpunkt der Randomisierung. Für die definierten Strata wurden später à priori festgelegte Subgruppenanalysen durchgeführt, die auf den Daten beruhten, die zu einem späteren Zeitpunkt (Interim "snapshot" oder Finalisierung der Datenbank) vorlagen. Daher werden die genannten Merkmale auf jeden Fall berücksichtigt und auf die Analyse nach Enrollment-Stratum kann verzichtet werden.

"Rasse" (schwarz, nicht schwarz)

Ob ein Patient schwarzer Hautfarbe war oder nicht, beeinflusste in den Studien POSITRON, FISSION und NEUTRINO die Ergebnisse für den Endpunkt SVR12 nicht signifikant (22),(21). Für die Studie FUSION wurde der Einfluss nicht auf Signifikanz geprüft. Mit Ausnahme der NEUTRINO-Studie lag der Anteil von schwarzen Patienten in den drei anderen Studien bei nicht mehr als rund 5% (22),(21); dieser geringe Anteil ist dadurch begründet, dass bei über 90% der schwarzen Patienten mit CHC eine Infektion durch den GT 1 vorliegt (38) und nur in der Studie NEUTRINO überwiegend Patienten mit CHC durch GT 1 eingeschlossen wurden); insofern ist der Wert dieser Subgruppenbetrachtung ohnehin fraglich. Außerdem ist die Zuordnung zu den Kategorien schwarz bzw. nicht schwarz lediglich für einen Teil der Studien definiert (in den Studien NEUTRINO; PHOTON, POSITRON und VALENCE geschieht die Zuordnung durch die Patienten selbst). Hinzu kommt, dass für den deutschen Versorgungskontext Unterschiede zwischen schwarzen und nicht schwarzen Patienten kaum eine Rolle spielt. Daher wurde auf die Analyse dieser Subgruppe für den Endpunkt SVR24 verzichtet.

Ethnie (Hispanic oder Latino und Nicht-Hispanic oder Nicht-Latino)

Auch die ethnische Zuordnung zu Hispanics oder Latinos bzw. Nicht-Hispanics bzw. Nicht-Latinos führte in keiner der genannten Studien zu einem signifikanten Einfluss auf das Ergebnis für SVR12. Da die Zuordnung erfolgte aufgrund der entsprechenden Patientenangabe (39),(40). Die Unterteilung in patientendefinierte Kategorien von „Hispanics“ bzw. „Latinos“ spielt für den deutschen Versorgungskontext keine Rolle. Darüber hinaus lag der Anteil von Patienten, die sich selbst als „Hispanics“ oder „Latinos“ bezeichneten, in den einzelnen Studien in der Regel zwischen 10 und 15%; lediglich in der Phase II-Studie ATOMIC erreichte der

Anteil rund 20%. Es wurde daher für SVR24 keine Subgruppenanalyse nach "Ethnie" durchgeführt.

Region (US, Nicht-US)

Ob die Studie in den USA oder außerhalb der USA durchgeführt wurde, war in den Studien POSITRON und FUSION ohne signifikanten Effekt auf SVR12 (22). Es ist - abgesehen von einer unterschiedlichen Struktur der Patientenpopulation, der sich dann auch in anderen Parametern abbilden sollte, von der Region kein Einfluss auf das Ergebnis für SVR12 zu erwarten. In allen Studien sieht das Studienprotokoll klare Behandlungsregime vor, die nicht durch ein zusätzliches Monitoring bestimmter Parameter gesteuert werden. Der Endpunkt wird auf Basis standardisiert erhobener Laborparameter bestimmt und kann daher als weitgehend verzerrungsfrei angesehen werden. Insofern wird die Betrachtung von Subgruppen nach Region für nicht sinnvoll erachtet und für SVR24 keine entsprechende Subgruppenanalyse durchgeführt bzw. keine Ergebnisse zu entsprechenden Subgruppen dargestellt.

Interferon-Klassifikation (ineligible, intolerant, unwilling)

Bei Einteilung der Patienten in Bezug auf die Durchführbarkeit einer Interferontherapie ergab sich in der POSITRON-Studie kein Hinweis auf einen Einfluss auf SVR12 (22). Dies ist aufgrund der Definition der Kategorien (siehe (23)) auch nicht zu erwarten. Daher wird eine Subgruppenanalyse auf Basis der Interferon-Klassifikation für SVR24 nicht durchgeführt.

Studienmedikation (Regime komplett angewendet (completer) und vorzeitiger Behandlungsabbruch)

Bei Patienten, die das Therapieregime vorzeitig abgebrochen haben, ist zu erwarten, dass weniger Patienten SVR erreichen bzw. es zu einem Relapse kommt. Dies bestätigen die Ergebnisse der FISSION-Studie (25). Eine Subgruppenanalyse danach, ob der Therapieerfolg dadurch beeinflusst wird, dass das Therapieregime nicht vorschriftsmäßig, also entsprechend der Fachinformation, angewendet wird, erscheint also schon in Bezug auf die Fragestellung nicht sinnvoll. Darüber hinaus ist eine entsprechende Subgruppenanalyse nicht geboten, weil der Anteil der Patienten, die die Therapie vorzeitig abgebrochen haben, in den Sofosbuvir-Gruppen zu gering für eine valide Analyse ist (1 von 100 in der FUSION-Studie, 11 von 242 in der Fission-Studie) (25),(24).

Subgruppen in Bezug auf den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE)

Für die einzelnen Studien wurden à priori keine Subgruppen für die Auswertung der unerwünschten Ereignisse festgelegt. Für die im Rahmen des Zulassungsverfahrens eingereichte gepoolte Analyse der zulassungsrelevanten Phase 3-Studien wurde entspr. statistischem Analyseplan für die Analysen betreffend UE gesamt, therapiebedingte UE; UE, die zum Abbruch führen; therapiebedingte Laborabweichungen folgende Subgruppen à priori festgelegt (41).

- Altersgruppen (<50 und >=50; <65 und >=65)

- Geschlecht
- "Rasse" (schwarz, nicht schwarz)
- Zirrhose

Im Folgenden wird dargestellt, welche Subgruppenanalysen im Hinblick auf unerwünschte Ereignisse für die RCT POSITRON und FISSION durchgeführt wurden.

Die durchgeführten Subgruppenanalysen berücksichtigen nicht alle im Dossier dargestellten Unterpunkte des Endpunkts UE (UE gesamt, therapiebedingte UE, SUE, therapiebedingte SUE, UE mit einer Schwere ≥ 3 , therapiebedingte UE mit einer Schwere ≥ 3 UE, die zum Tode führen, Abbruch wegen UE, UE von besonderem Interesse: psychiatrische Ereignisse, Depression, Angst, Fatigue, Schlaflosigkeit, Anämie, Exanthem (*rash*), Infektionen und Parasitenbefall).

Subgruppenanalysen werden zu folgenden UE-Endpunkten dargestellt:

- UE gesamt
- SUE
- Abbruch wegen UE
- Anämie
- Psychiatrische Ereignisse
- Exanthem

Diese Vorgehensweise wird wie folgt begründet: Für den Endpunkt UE wurden à priori keine zu berücksichtigende Subgruppen festgelegt. Die für das Dossier durchzuführenden Subgruppenanalysen wurden daher auf die oben genannten wesentlichen UE-Endpunkte beschränkt. Es handelt sich dabei um solche Endpunkte, die aufgrund der Definition (SUE, Abbruch, Anämie) weitgehend verzerrungsfrei bestimmt werden können. Für den Endpunkt „UE, die zum Tode führen“ wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt, weil in den beiden RCT lediglich ein einziger Todesfall auftrat. Auch therapiebedingte SUE betrafen je Studie nur einen Patienten. Von den UE von besonderem Interesse wurden solche berücksichtigt, die sich nach bisherigen Erfahrungen mit der dualen Therapie (Peginterferon/Ribavirin bzw. Triple-Therapie mit Proteasehemmern) als besonders problematisch erwiesen haben. Daher wurden für die UE-Endpunkte psychiatrische Ereignisse und Exanthem Subgruppenanalysen durchgeführt.

Für die RCT POSITRON und FISSION durchgeführte Subgruppenanalysen zu UE*Altersgruppe (<50 und ≥ 50)*

Zur Untersuchung, welchen möglichen Einfluss das Alter auf den Endpunkt UE hat, wird lediglich eine Subgruppenanalyse nach den Kategorien <50 und ≥50 Jahre durchgeführt. Grund für die Auswahl dieser Kategorisierung ist, dass diese in den meisten Studien des pU vorgenommen wurde. Der Anteil der Patienten über 65 Jahren ist in den durchgeführten Studien sehr gering (in den RCT POSITRON und FISSION jeweils unter 5% (41)), weshalb die Betrachtung der zusätzlichen Alterskategorien <65 und ≥65 Jahre für nicht sinnvoll erachtet wird.

Geschlecht

Der mögliche Einfluss des Geschlechts auf den Endpunkt UE wird untersucht.

Zirrhose (ja, nein)

Bei Vorliegen einer Zirrhose hat ein fibrotischer Umbau des Leberparenchyms stattgefunden. Bei kompensierter Leberzirrhose können zwar die üblicherweise bestimmten Laborparameter zur Überwachung der Leberfunktion im Normbereich liegen, dennoch ist nicht auszuschließen, dass die Leberfunktion zumindest bei einem Teil der Patienten mehr oder weniger beeinträchtigt ist. Dadurch kann einerseits der Metabolismus von Fremdstoffen incl. Arzneimitteln, andererseits auch die Kompensation unerwünschter Arzneimittelwirkungen behindert sein. Es erscheint daher sinnvoll, bei der Subgruppenanalyse den Zirrhosestatus zu berücksichtigen.

Für die RCT POSITRON und FISSION nicht durchgeführte Subgruppenanalysen zu UE

In Bezug auf die nicht berücksichtigten Subgruppen lassen sich verschiedene Klassen von Faktoren unterscheiden, die soweit möglich zusammengefasst diskutiert werden.

Virusbedingte Faktoren

Virusbedingte Faktoren, also HCV-Genotyp und die Ausgangsviruslast wurden im Hinblick auf den Endpunkt UE nicht berücksichtigt, da von diesen Faktoren kein Einfluss zu erwarten ist.

Patientenbedingte Faktoren

Baseline BMI: Wie bereits ausgeführt, ist bekannt, dass der BMI ein Risikofaktor für das Fortschreiten der CHC ist: Die Fibrose schreitet rascher voran (s.o.). Dieser Faktor ist durch die Betrachtung der Patienten nach Zirrhosestatus bereits indirekt berücksichtigt. Eine weitere Subgruppenanalyse nach BMI-Kategorie wurde daher nicht durchgeführt.

IL28B-Genotyp: Der IL28B-Genotyp ist mit der Wahrscheinlichkeit für die Viruselimination verknüpft. Bisher ist nicht bekannt, dass er Einfluss auf den Endpunkt UE hat. Eine entsprechende Subgruppenanalyse wurde daher nicht durchgeführt.

Rasse, Ethnie: Es ist nicht unwahrscheinlich dass die Faktoren „Rasse“ bzw. „Ethnie“ den Endpunkt UE beeinflussen. Wie bereits ausgeführt, ist einerseits die Zuordnung dieser Faktoren nicht klar definiert (die Patienten teilen sich den Kategorien selbst zu). Andererseits liegt der Anteil schwarzer Patienten in den RCT POSITRON und FISSION bei 3,4% bzw. 4,7%, der Anteil von „Hispanics oder Latinos“ bei 14,4% bzw. 10,8%, also jeweils sehr niedrig. Auf eine entsprechende Subgruppenanalyse wurde daher verzichtet.

Baseline ALT: Der Level der ALT gibt einen Hinweis auf die Beeinträchtigung der Leberfunktion. Da diese indirekt durch den Zirrhosestatus berücksichtigt wird, wurde auf diese zusätzliche Subgruppenbetrachtung verzichtet.

Ergebnisse der vorherigen HCV-Behandlung, Dauer der vorherigen HCV-Therapie, Interferon-Klassifikation: Es ist nicht zu erwarten, dass diese Faktoren einen Einfluss auf den Endpunkt UE haben.

Studienmedikation (Regime komplett angewendet oder vorzeitiger Behandlungsabbruch): Üblicherweise umfasst die Analysepopulation im Hinblick auf UE alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Es ist zu erwarten, dass die Wahrscheinlichkeit für UE bei Patienten, die die Behandlung vorzeitig abbrechen, geringer ist. Allerdings ist bei diesen Patienten vermutlich auch die Wahrscheinlichkeit für das Erreichen des Endpunkts SVR geringer. Eine Betrachtung dieser Subgruppen im Hinblick auf UE wird daher als wenig sinnvoll angesehen.

Weitere Faktoren

Enrollment-Status, Region: Von den genannten Faktoren ist kein Einfluss auf den Endpunkt UE zu erwarten. Auf eine entsprechende Subgruppenanalyse wurde daher verzichtet.

Subgruppenanalysen in Bezug auf den Endpunkt Lebensqualität

In Bezug auf den Endpunkt Lebensqualität wurden à priori keine Subgruppen festgelegt, die für die Analyse getrennt zu betrachten wären. Es wurde daher für den Endpunkt Lebensqualität keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Methode der Subgruppenanalyse

Die durchgeführten Subgruppenanalysen dienten dem Zweck, eventuelle Effektmodifikatoren zu identifizieren und ggf. die Stärke der Effektmodifikation durch diese Faktoren zu quantifizieren.

Die Effektmodifikation (Heterogenität der Subgruppenergebnisse) wurde anhand des Cochran's Q quantifiziert und ggf. anhand des p-Werts dieser Statistik (d.h. der Wahrscheinlichkeit, dass Q gleich 0 ist) den Kategorien „Hinweis auf Effektmodifikation“ ($0,20 > p > 0,05$) und „Beleg für Effektmodifikation“ ($0,05 > p$) zugewiesen.

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. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

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

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

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

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

¹¹ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulikhemair, 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.

- *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.*

Es wurden keine adjustierten indirekten Vergleiche durchgeführt, weil keine Studien vorlagen, die für einen solchen Vergleich hätten herangezogen werden können. Die Vorgehensweise für die vorgelegten nicht adjustierten indirekten Vergleiche findet sich am Beginn des Abschnitts 4.3.2.3.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisier-

ten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-17: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
FISSION P7977-1231	ja	Abgeschlossen SVR12-Interim-Report SVR24-Final-Report	19.12.2011- 08.04.2013	SOF/RBV/PEG 12W, PEG/RBV 24W
POSITRON GS-US-334-0107	ja	Abgeschlossen SVR12-Interim-Report SVR24-Final-Synoptic-Report	07.03.2012- 04.02.2013	SOF/RBV 12W, Placebo
PROTON P7977-0422	ja	Abgeschlossen SVR24-Final-Report	16.08.2010- 11.05.2012	SOF200/PEG/RBV 12W plus dann PEG/RBV 36W (GT 1), SOF400/PEG/RBV 12W plus dann PEG/RBV 36W (GT 1), Placebo/PEG/RBV 48W (GT1), SOF400/PEG/RBV 12W (GT 2,3)
QUANTUM P2938-0721	ja	Abgeschlossen SVR12-Interim-Report	14.09.2011- 04.09.2012 (Interim-Database)	9 explorative Arme: GS-0938/Placebo12W, GS-0938/SOF 12W, Placebo/SOF/RBV 12W, GS-0938/SOF/RBV 12W, GS-0938/Placebo24W,

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abge- schlossen / ab- gebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				GS-0938/SOF 24W, Placebo/SOF/RBV 24W, GS-0938/SOF/RBV 24W, Placebo 24W- zurück- gestellt, rerandomisiert zu aktiver Gruppe
VALENCE GS-US-334-0133	ja	Laufend SVR12-Interim- Synoptic-Report	19.09.2012- 02.10.2013 (In- terim-Database)	Placebo 12W (GT 2,3), SOF/RBV 12W (GT2), SOF/RBV 12W (GT3), SOF/RBV 24W (GT3)
P7977-0221	ja	abgeschlossen	18.01.2010- 25.08.2011	SOF100 4W/ PEG/RBV 48W SOF200 4W/ PEG/RBV 48W SOF400 4W/ PEG/RBV 48W Placebo 4W/ PEG/RBV 48W
Abkürzungen: PEG: Peginterferon alfa-2a; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; W: Wochen				

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

Stand der Information ist der 19. November 2013.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-17 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
PROTON	Randomisierte Studie mit Placebo-Arm, doch in Bezug auf Patienten mit GT 1-Infektion entsprechen die hier geprüften Therapieschemata hinsichtlich der Dosierung von Ribavirin nicht der Zulassung von Sofosbuvir; in Bezug auf Patienten mit Infektion durch GT 2,3 ist die Studie weder randomisiert noch kontrolliert und die bei diesen Patienten geprüfte Ribavirin-Dosierung (fixe Dosis) entspricht nicht der Zulassung von Sofosbuvir in Kombination mit anderen Arzneimitteln, wonach Ribavirin gewichtstabhängig zu dosieren ist.
QUANTUM	Randomisierte Studie mit Placebo-Arm, die jedoch nicht als kontrollierte Studie ausgewiesen ist. Darüber hinaus liegen keine Ergebnisse entsprechend dem ursprünglichen Design vor. Die Studie wird daher in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.
VALENCE	RCT, jedoch wurde im Laufe der Studie der Kontrollarm aufgelöst und ebenfalls behandelt. Für alle Patienten mit Infektion durch GT 3 Verlängerung der Behandlung auf 24 Wochen. Es stehen somit keine Ergebnisse entsprechend dem ursprünglichen Design zur Verfügung. Die Studie wird daher in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.
P7977-0221	RCT, Anwendungsdauer der geprüften Regime entspricht nicht der Zulassung von Sofosbuvir.

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

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

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

Zur Identifizierung aller relevanten RCTs zur Anwendung Sofosbuvir-basierter Regime wurde die bibliografische Literaturrecherche am 23.08.2013 durchgeführt und am 04.12.2013 aktualisiert.

Es wurden insgesamt n = 424 Treffer identifiziert (Siehe Anhang 4-A zum Ablauf der Literaturrecherche). Nach Ausschluss von Duplikaten (n = 82) verblieben n = 342 Treffer, für die die Titel- und Abstract-Sichtung durchgeführt wurde. Anhand der definierten Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs wurden 326 Publikationen nach der Titel- und Abstract-Sichtung ausgeschlossen. Es verblieben also 16 Volltexte, für die eine Sichtung durchzuführen war. Final wurden 2 RCTs durch die systematische bibliografische Literaturrecherche identifiziert.

Eingeschlossene RCTs

Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. New England Journal of Medicine. 368 (20): 16.

Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. New England Journal of Medicine. 368 (20): 16.

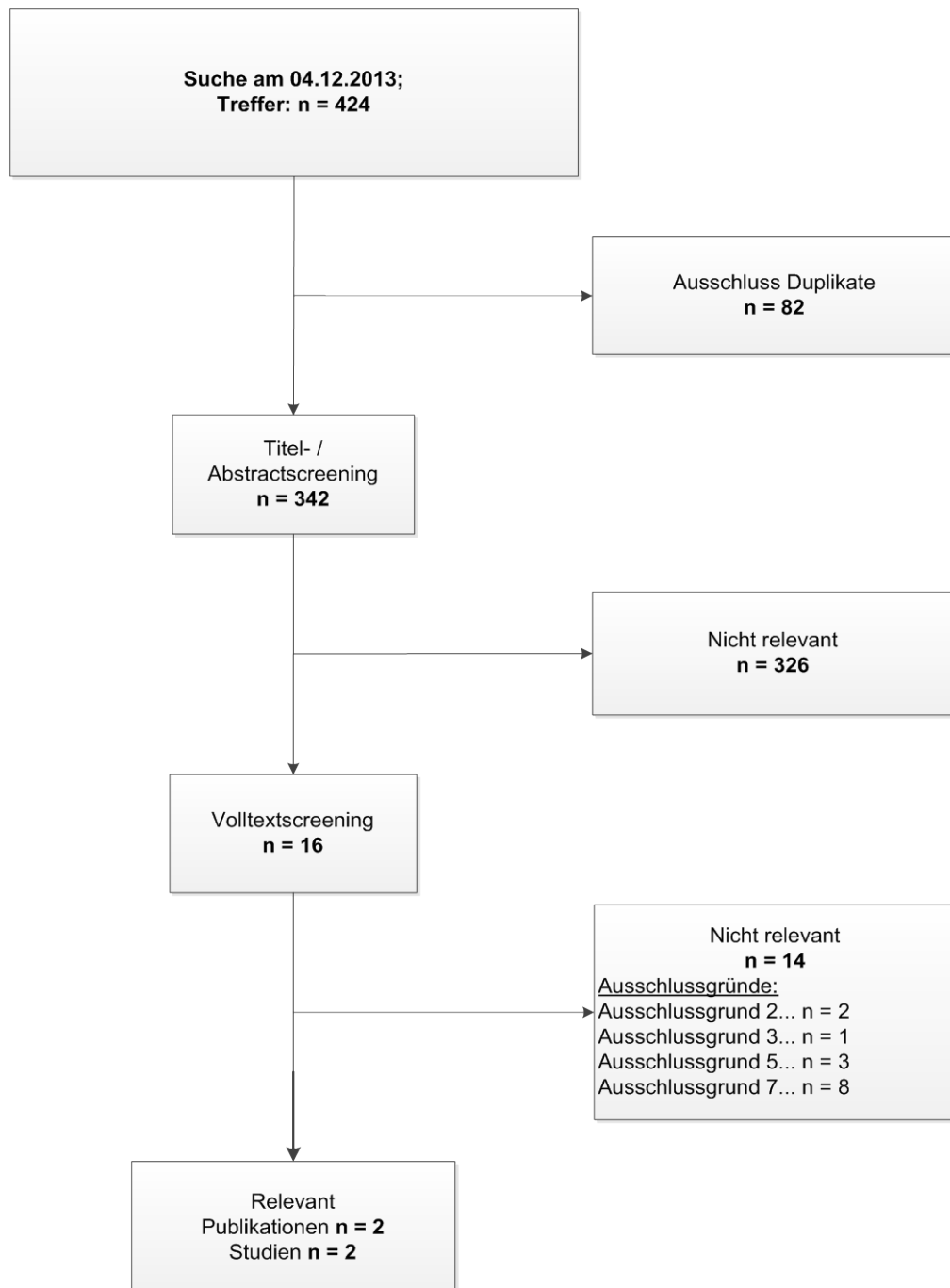


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Stu-

die in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-18) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-19: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literatur- recherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
NCT01542788 GS-7977 + Ribavirin for 12 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection Who Are Interferon Intolerant, Interferon Ineligible or Unwill- ing to Take Inter- feron (POSITRON)	clinicaltrials.gov (42-44) (45)	ja	ja
NCT01497366 Phase 3 Study of Sofosbuvir and Ri- bavirin (FISSION)	clinicaltrials.gov (46-48) (21, 49)	ja	ja
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, bei-

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

Tabelle 4-20: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gespon-serte 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						
Placebo-kontrollierte Studie zum Nachweis des Nutzens bei Patienten mit GT 2, die für eine Interferonbehandlung nicht geeignet sind						
POSITRON	ja	ja	nein	ja (50),(51),(52)	ja (42-44)	ja (22, 45)
Aktiv kontrollierte Studie (zweckmäßige Vergleichstherapie) bei Patienten mit GT 2, die für eine Interferonbehandlung geeignet sind						
FISSION	ja	ja	nein	ja (53),(54),(55)	ja (46-48)	ja (21, 49)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-21: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach-verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studien zum Nachweis des Nutzens bei Patienten, die für eine Interferonbehandlung nicht geeignet sind						
Aktiv kontrollierte Studie (zweckmäßige Vergleichstherapie) bei Patienten mit GT 2, die für eine Interferonbehandlung geeignet sind						
FISSION	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase III	Nicht vorbehandelte Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT 2 und 3 mit oder ohne Zirrhose	<u>Gruppe A</u> SOF+RBV (N=263) <u>Gruppe B</u> PEG+RBV (N=264)	Behandlungsdauer: Gruppe A 12 Wochen Gruppe B 24 Wochen Nachbeobachtung: mindestens 4, bis zu 24 Wochen je nach HCV-RNA Level	USA, Australien, Neuseeland, Kanada, Schweden, Italien, Niederlande 12/2011 – 04/2013	<u>Primärer EP:</u> SVR12 <u>Patientenrelevante, sekundäre EP:</u> SVR24, Lebensqualität (SF-36), unerwünschte Ereignisse
Placebo-kontrollierte Studie zum Nachweis des Nutzens bei Patienten mit GT 2, die für eine Interferonbehandlung nicht geeignet sind						
POSITRON	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, multinational, Phase III	Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT 2 und 3, mit oder ohne Zirrhose, die Interferon-intolerant, nicht für Interferon geeignet oder nicht zu einer Interferon-Therapie bereit sind	<u>Gruppe A</u> SOF+RBV (N=207) <u>Gruppe B</u> Placebo (N=71)	Behandlungsdauer: 12 Wochen Nachbeobachtung: mindestens 4, bis zu 24 Wochen je nach HCV-RNA Level	USA, Kanada, Australien, Neuseeland 3/2012 – 2/2013	<u>Primärer EP:</u> SVR12 <u>Patientenrelevante, sekundäre EP:</u> SVR24, Lebensqualität (SF-36), Unerwünschte Ereignisse
RCT: randomisierte kontrollierte Studie, HCV: Hepatitis C Virus, SOF: Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, RNA: Ribonukleinsäure, SVR, anhaltendes virologisches Ansprechen, PEG: pegyliertes Interferon, EP: Endpunkt, GT: Genotyp, CLDQ-HCV: <i>Chronic Liver Disease Questionnaire</i> , FACIT-F: Fatigue Index						

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<Gruppe 3>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
POSITRON	<u>SOF+RBV:</u> 12 Wochen SOF oral 400 mg/Tag (1 x 400mg Tablette) plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag (5 oder 6 x 200 mg Tabletten, verteilt auf zwei Dosen täglich)	<u>Placebo:</u> 12 Wochen SOF-Placebo oral 1 Tablette/Tag plus RBV-Placebo oral gewichtsabhängig (5 oder 6 Tabletten, verteilt auf zwei Dosen täglich)		Dosisanpassungen für SOF und Placebo waren nicht erlaubt. Dosisreduzierungen und -unterbrechungen waren für RBV und Placebo entsprechend dem Dosismodifikationsschema in der Packungsbeilage erlaubt.
FISSION	<u>SOF+RBV:</u> 12 Wochen SOF oral 400 mg/Tag (2 x 200 mg Tablette, einmal täglich) plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag (5 oder 6 x 200 mg Tabletten, verteilt auf zwei Dosen täglich)	<u>PEG+RBV:</u> 24 Wochen PEG 180 µg (subkutan) einmal wöchentlich plus RBV oral 800 mg (4 x 200 mg Tablette) täglich, verteilt auf 2 Dosen		Eine Anpassung der Dosis war nur für RBV basierend auf den indirekten Bilirubin-Ergebnissen von > 5mg/dL erlaubt.

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Median (Range)	Geschlecht w / m n	Patienten mit Zirrhose n (%)	Patienten mit GT 1 n (%)	Patienten mit GT 2 n (%)	Patienten mit GT 3 n / %	Patienten mit GT 4,5,6 n / %	Patienten entspr. IL28B-Genotyp (CC/-non CC) n/n	Patienten entspr Viruslast (</<800.000 IU/ml) n/n
POSITRON										
SOF+RBV	207	53 (21-75)	90/117	31 (15,0)	0	109 (52,7%)	98 (47,3%)	0	97/110	57/150
Placebo	71	54 (28-67)	37/34	13 (18,3)	0	34 (47,9%)	37 (52,1%)	0	29/42	16/55
FISSION										
SOF+RBV	256	50 (20-72)	85/171	50 (19,6)	0	70 (27,3)	183 (71,5)	0	108/146	97/159
PEG+RBV	243	50 (19-77)	87/156	50 (20,9)	0	67 (27,6)	176 (72,4)	0	106/136	98/145

Angaben beziehen sich für alle Studien auf das Safety Analysis Set.

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

Nachfolgend werden die RCTs POSITRON und FUSION zusammenfassend beschrieben.

Design

Bei den Studien handelt es sich um multizentrische, multinationale Studien, die randomisiert im doppelblinden Design (POSITRON) bzw. offen (FISSION) durchgeführt wurden. Untersucht wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin jeweils vergleichend zu einem Kontrollarm.

Die Randomisierung wurde in den Studien unterschiedlich stratifiziert: in der POSITRON nach Zirrhosestatus (ja vs. nein), in der FUSION nach Zirrhosestatus und HCV-Genotyp.

In allen Studien schloss sich an die Behandlung eine Phase „nach Behandlung“ an, in der der Behandlungserfolg anhand des SVR kontrolliert wurde. Diese Phase konnte bis zu 24 Wochen dauern, wenn zu definierten Zeitpunkten ein SVR erreicht wurde.

Population

Die Studienpopulation umfasste jeweils Patienten ab 18 Jahren mit CHC durch GT 2,3. Festzustellen ist, dass in die POSITRON-Studie nicht nur Interferon-intolerante und Interferon-ungeeignete Patienten eingeschlossen wurden, sondern auch solche, die eine Behandlung mit Interferon ablehnten. Bei der letztgenannten Gruppe lagen demnach keine medizinischen Einschränkungen für eine Interferongabe vor, so dass diese Patienten theoretisch mit einer Interferon-basierten Therapie hätten behandelt werden können. Die in die Studie eingeschlossene Population ist somit breiter als die Population, auf die sich der nachzuweisende Zusatznutzen (Patienten, die aus medizinischen Gründen für eine Interferon-basierte Therapie ungeeignet sind) bezieht. In diesem Kontext ist zu erwähnen, dass es für die Wirksamkeit der antiviralen Behandlung mit Sofosbuvir keine Rolle spielt, ob Patienten Interferon-ungeeignet sind, eine Unverträglichkeit gegen Interferon haben oder eine Interferonbehandlung ablehnen. Dies zeigen auch die SVR12-Ergebnisse aus der POSITRON-Studie für die entsprechenden Subgruppen: Unabhängig davon, ob die Patienten für eine Interferon-Therapie nicht in Frage kamen (*ineligible*), Interferon-intolerant waren oder eine Interferon-Therapie ablehnten, lagen die SVR-Raten (SVR12 wie auch SVR24) bei 78,4%, 76,5% bzw. 77,5% (s. (50),(56)). Die POSITRON-Studie ist daher geeignet, um den Nutzen der Interferon-freien Behandlung mit Sofosbuvir und Ribavirin bei Patienten zu zeigen, die für eine Interferon-Therapie ungeeignet sind. In die POSITRON-Studie wurden therapienaive (bisher keine antivirale Therapie der CHC) und vorbehandelte Patienten eingeschlossen.

In die FISSION-Studie wurden nur therapienaive Patienten eingeschlossen und es durften keine medizinischen Einschränkungen für die Anwendung einer Interferon-basierten Therapie bestehen.

Behandlung

In der Studie POSITRON wurden die Patienten im Verhältnis 3 : 1 in die Verumgruppe bzw. Kontrollgruppe (Placebo) randomisiert. In der FISSION-Studie lag das Randomisierungsverhältnis bei 1 : 1. In den Verumgruppen erhielten die Patienten jeweils 12 Wochen lang einmal täglich 400 mg Sofosbuvir plus gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg Ribavirin. Die Kontrollgruppe der POSITRON-Studie wurde über 12 Wochen mit Placebo entsprechend dem Verum-Arm behandelt. Die Kontrollgruppe der FISSION-Studie erhielt für 24 Wochen einmal wöchentlich 180 µg PEG-Interferon alfa-2a (subkutan) plus täglich 800 mg Ribavirin, verteilt auf zwei Dosen.

Endpunkte

Primärer Endpunkt war in beiden Studien der Anteil der Patienten mit einem dauerhaften virologischen Ansprechen 12 Wochen nach Ende der Therapie (**SVR12**), d.h., die HCV-RNA musste 12 Wochen nach Ende der Therapie unter der Nachweisgrenze des eingesetzten Assays sein (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Alle sekundären Endpunkte sind im Anhang 4-E aufgeführt. An dieser Stelle werden nur die für das Nutzendossier relevanten sekundären Endpunkte genannt werden, darunter auch der Anteil der Patienten mit **SVR24** Wochen nach Therapieende.

Als weiterer patientenrelevanter Endpunkt sind Art und Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen (**UE**) zu nennen. Dies war in der Studie POSITRON ein weiterer primärer Endpunkt, in der FISSION-Studie ein sekundärer Endpunkt.

In beiden Studien wurde als explorativer Endpunkt der Einfluss der Therapie auf die Lebensqualität erfasst. Verwendet wurde dazu das Instrument SF-36.

Statistische Analysen

Relevant für die im Dossier dargestellten Analysen sind die folgenden Analysepopulationen:

RA-Population (Randomized-Analysis-Population): Diese Population umfasst alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden.

FA-Population (Full-Analysis-Population): Diese Population umfasst alle Patienten mit GT 2,3, die in die Studie randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

SA-Population (Safety-Analysis-Population): Die Population umfasst alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Die folgende Tabelle zeigt die Besetzung dieser Populationen für die Studien FISSION und POSITRON.

Analysepopulation	POSITRON			FISSION		
	Verum	Kontrolle	Gesamt	Verum	Kontrolle	Gesamt
RA-Population (Randomized-Analysis-Population)	209	71	280	263	264	527
FA-Population (Full-Analysis-Population)	207	71	278	253	243	496
SA-Population (Safety-Analysis-Population)	207	71	278	256	243	499

Patienten, die randomisiert wurden, aber keine Behandlung mit der Studienmedikation erhielten, wurden von der FA-Population und der SA-Population ausgeschlossen. Bei der Analyse der Wirksamkeit wurden die Patienten entsprechend ihrer randomisierten Therapie basierend auf der FA-Population zugeordnet. Bei der Analyse der Sicherheit, basierend auf der SA-Population, wurden die Patienten ebenfalls entsprechend ihrer randomisierten Therapie zugeordnet, ausgenommen die tatsächliche Therapie wich über die gesamte Behandlungsphase von der randomisierten Therapie ab. In diesem Fall wurden die Patienten entsprechend der tatsächlich erhaltenen Therapie zugeordnet. Alle Protokollverletzungen, die statistische Analysen oder Analysepopulationen betreffen, werden im Studienbericht beschrieben (23),(25). Es werden keine Patienten aufgrund von Protokollverletzungen von den Primäranalysen ausgeschlossen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
POSITRON	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
FISSION	ja	nein	nein	nein	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

POSITRON

In der Studie wurde adäquat eine Blockrandomisierung durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert entsprechend Zirrhosestatus der Patienten (mit bzw. ohne Zirrhose). Die Verdeckung der Gruppenzugehörigkeit erfolgte zentral und unabhängig durch ein *interactive web response system* (IWRS). Die Verumgruppe erhielt die Prüfmedikationen, die Placebogruppe entsprechend gematchte Placebos. Die Patienten und Behandler waren für die Behandlung verblindet. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten (SVR, UE und gesundheitsbezogene Lebensqualität) erfolgte planmäßig wie vorab definiert. Die Fallzahlschätzung ergab vorab, dass 180 Patienten in der Verumgruppe und 60 Patienten in der Placebogruppe dazu führen würden, dass mit 99% Power eine Differenz der SVR12-Rate von 40% zwischen Gruppen mit einem zweiseitigem kontinuieritätskorrigiertem Chi-Quadrat-Test und 5% Signifikanzniveau ermittelt werden kann. Es wurden für beide Vergleichsgruppen mit 207 bzw. 71 Patienten mehr Fälle ausgewertet. Nach durchgeführter Randomisierung erhielten 99,3% der Teilnehmer die Studienmedikation, die Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten erfolgte jeweils komplett für diese Population (Full-Analysis-Set/Safety-Analysis-Set). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor, somit ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der Studie (23).

FISSION

Es handelt sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte zentral und stratifiziert für verschiedene Patientencharakteristika (HVC-Genotyp 2 oder 3, Zirrhosestatus, HCV-RNA-Level $<6 \log_{10}$ IU/mL oder $\geq 6 \log_{10}$ IU/mL). Da im Kontrollarm Peginterferon parenteral angewendet wurde, waren die Patienten und Behandler hinsichtlich der Therapie nicht verblindet. Dies ist jedoch für den Endpunkt SVR unerheblich, da hier keinerlei Placeboeffekte zu erwarten sind (die Ergebnisse für die POSITRON-Studie bestätigen dies). In Bezug auf die Endpunkte UE und Lebensqualität kann eine mögliche Verzerrung durch die offene Behandlung nicht ausgeschlossen werden. Die Erhebung und Auswertung

der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten (SVR, UE und gesundheitsbezogene Lebensqualität) erfolgte planmäßig wie vorab definiert. Es wurde vorab eine Fallzahl von 500 Patienten (250 Patienten in jeder Gruppe) geschätzt, womit die Studie mehr als 95% Power hätte, um die Nichtunterlegenheit einer Therapie mit SOF/RBV im Vergleich zur PEG/RBV im Hinblick auf SVR12 nachzuweisen. Für die Berechnung der Fallzahl wurde angenommen, dass beide Behandlungsgruppen (SOF/RBV und PEG/RBV) eine Ansprechrage von 75% haben und die Nichtunterlegenheitsgrenze bei 15% liegt. Eine Fallzahl von 250 Patienten pro Gruppe hätte eine 93% Power, um eine Differenz der SVR12-Rate von 12% zwischen den Behandlungsgruppen (SOF+RBV und PEG+RBV) mit zweiseitigem Qui-Quadrat-Test (Signifikanzniveau 0,05) und unter der Annahme einer SVR12-Rate von 75% in der PEG/RBV-Gruppe zu ermitteln. Die tatsächlich ausgewerteten Patientenzahlen lagen für den Verum-Arm geringfügig höher (1,2%), für den Kontrollarm geringfügig niedriger (2,8%). Nach durchgeführter Randomisierung erhielten 94,1% der Teilnehmer die Studienmedikation, die Auswertung der Ergebnisse zu Endpunkten SVR und Lebensqualität erfolgte jeweils komplett für diese Population (Full-Analysis-Set). Etwa 95% der ITT-Population wurden zur Auswertung des Endpunkts UE einbezogen (Safety-Analysis-Set). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor, somit ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein hohes Verzerrungspotenzial der Studie (S.38ff./S.54 (57)).

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebens- qualität>	<SVR>	<Unerwünschte Ereignisse >
POSITRON	nein	ja ¹⁾	ja	ja ²⁾
FISSION	nein	ja	ja	ja
1) Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ist zusammengesetzt aus folgenden Einzel-Endpunkten: • Gesundheitsbezogene Lebensqualität beurteilt durch die Mental Component Summary (MCS) des SF-36 • Gesundheitsbezogene Lebensqualität beurteilt durch die Physical Component Summary (PCS) des SF-36 2) Der Endpunkt unerwünschte Ereignisse ist zusammengesetzt aus folgenden Einzel-Endpunkten: • UE insgesamt • Therapiebedingte UE insgesamt • Schwerwiegende UE (SUE) • Therapiebedingte SUE				

- UE, die zum Tode führen
- UE, die zum Abbruch der Behandlung führen
- UE mit Schweregrad ≥ 3
- Therapiebedingte UE mit Schweregrad ≥ 3
- UE von besonderem Interesse:
 - Psychiatrische Ereignisse
 - Depression
 - Angst
 - Fatigue
 - Schlaflosigkeit
 - Anämie
 - Exanthem (*rash*)
 - Infektionen und Parasitenbefall

4.3.1.3.1 Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Endpunkt SVR

Studie	Operationalisierung
POSITRON	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Blut liegt unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (COBAS® TaqMan® HCV Test, v2.0) ist (25 IU/mL).
FISSION	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Blut liegt unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (COBAS® TaqMan® HCV Test, v2.0) ist (25 IU/mL).

Falls nach der letzten Dosis von Studienmedikation keine HCV-RNA bestimmt wurde, wurden die Patienten als Therapieversager bewertet (Endpunkt SVR nicht erreicht). Bei Patienten, die ein anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende erreicht haben (SVR12), für die jedoch keine HCV-RNA 24 Wochen nach Therapieende bestimmt wurde, wurde angenommen, dass sie SVR24 erreicht haben (18),(20).

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
POSITRON	niedrig	ja	ja	nein	ja	niedrig
FISSION	niedrig	unklar	ja	nein	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

POSITRON

Die Studie wurde verblindet durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt: Von den 209 Patienten, die in den Verum-Arm randomisiert wurden, gingen alle 207 Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, in die Analyse ein. Aus dem

Kontrollarm gingen alle 71 randomisierten Patienten in die Analyse ein. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren betreffen den Umgang mit fehlenden Daten (missing values) für den Endpunkt SVR24: Wenn nach der letzten Dosis der Studienmedikation kein Befund zum HCV-RNA-Level vorliegt, wurden die Patienten als Behandlungsversager gewertet (Endpunkt SVR nicht erreicht). Aufgrund der hohen Konkordanz zwischen SVR12 und SVR24 (siehe Abschnitt 4.2.5.2), wurde für alle Patienten, die SVR12 erreicht haben und für die kein Befund zu SVR24 vorliegt, angenommen, dass auch SVR24 erreicht wurde (*last observation carried forward*, LOCF). LOCF wurde für 7 Patienten bzw. 4,3% der Patienten der Verumgruppe mit SVR angewendet. D.h., für diese Patienten ist unklar, ob sie tatsächlich SVR24 erreicht haben oder nicht. Im Kontrollarm wurde von keinem Patienten SVR12 erreicht. Es ergibt sich also eine gewisse Ergebnisunsicherheit, die jedoch durch eine Sensitivitätsanalyse aufgefangen wird: Es wird zusätzlich berechnet, wie hoch der Anteil von Patienten mit SVR24 wäre, wenn alle Patienten, für die LOCF angewandt wurde, als Therapieversager bewertet worden wären.

FISSION

Es handelt sich um eine offen durchgeführte Studie. Allerdings ist nicht zu erwarten, dass die Kenntnis der Behandlung den Endpunkt beeinflusst hätte, denn der Endpunkt wurde anhand einer Blutprobe erhoben, aus der mittels eines festgelegten Verfahrens in einem geeigneten Labor eine Bestimmung der HCV-RNA erfolgte. Bei der Beurteilung des Ergebnisses gab es keinen Spielraum, da der Endpunkt dadurch definiert ist, dass keine HCV-RNA nachweisbar ist. Von den ursprünglich randomisierten Patienten gingen aus dem Verum-Arm von ursprünglich 263 Patienten 253 (96,2%), aus dem Kontrollarm 243 von 264 (92,0%) in die Analyse ein. Damit wurde das ITT-Prinzip formal nicht umgesetzt, trotzdem ist die Vorgehensweise adäquat: Alle 21 Patienten aus der Kontrollgruppe sowie 7 Patienten aus der Verumgruppe, die nicht in die Analyse des Endpunkts SVR eingingen, erhielten keinerlei Behandlung mit der Studienmedikation. Da im Hinblick auf SVR keinerlei Placeboeffekte zu erwarten sind, ist es sinnvoll, nur die Patienten zu betrachten, die tatsächlich behandelt wurden. Aus der Verumgruppe wurden außerdem 3 Patienten aus der Analyse ausgeschlossen, weil sie eine Infektion mit dem Genotyp 1 hatten und damit die Einschlusskriterien nicht erfüllten. Es ist bekannt, dass Infektionen mit dem HCV-GT 1 schwieriger zu behandeln sind als solche durch GT 2,3. Daher gelten für Patienten mit GT 1 andere Therapieschemata, die in der Regel längere Behandlungszeiten oder die Kombination von 3 Wirkstoffen vorsehen. Der Einschluss von Patienten mit GT 1-Infektion in die Analyse hätte daher zu einer Verzerrung der Ergebnisse für SVR führen können.

Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren betreffen den Umgang mit fehlenden Daten (missing values) für den Endpunkt SVR24: Wenn nach der letzten Dosis der Studienmedikation kein Befund zum HCV-RNA-Level vorliegt, wurden die Patienten als Behandlungsversager gewertet (Endpunkt SVR nicht erreicht). Aufgrund der hohen Konkordanz zwischen SVR12 und SVR24 (siehe Abschnitt 4.2.5.2), wurde für alle Patienten, die SVR12 erreicht haben und für die kein Befund zu SVR24 vorliegt und für die später kein Relaps

nachgewiesen wurde, angenommen, dass auch SVR24 erreicht wurde (LOCF). LOCF wurde für jeweils 3 Patienten des Verum- und des Kontrollarms angewendet, betrifft also bzw. 1,8 bzw. 1,9% der Patienten mit SVR der Verumgruppe bzw. der Kontrollgruppe. D.h., für jeweils 3 Patienten ist unklar, ob sie tatsächlich SVR24 erreicht haben oder nicht. Es ergibt sich als ein gewisses Verzerrungspotenzial, dass jedoch durch eine Sensitivitätsanalyse aufgefangen wird: Es wird zusätzlich berechnet, wie hoch der Anteil von Patienten mit SVR24 wäre, wenn alle Patienten, für die LOCF angewandt wurde, als Therapieversager bewertet worden wären.

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Endpunkt SVR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Patienten Gruppe 1 (Verum)			Patienten Gruppe 2 (Komparator)			RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
	N	n	n (%)	N	n	n (%)			
POSITRON	1: SOF/RBV 12W			2: Placebo					
	207	161	77,8	71	0	0,0			0,78 [0,78;0,78]
FISSION	A: SOF/RBV 12W			B: PEG/RBV 24 W					
	253	169	66,8	243	159	65,4	1,02 [0,9;1,16]	1,06 [0,73;1,54]	0,01 [0,01;0,02]
Allgemeiner Hinweis: Bei einer Fallzahl von 0 in einem oder beiden Armen der jeweiligen Studie wurden die Maße RR und OR nicht berechnet, weil eine Meta-Analyse nicht vorgesehen war. *Full Analysis Set: Umfasst jeweils alle randomisierten Patienten mit Genotyp 2/3, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.									

Der Endpunkt SVR wurde in der POSITRON-Studie von 161 (78%) der Patienten im Verum-Arm und von keinem der Patienten im Placebo-Arm erreicht. RR und OR wurden daher nicht berechnet. Die ARR lag bei 0,78 (95%KI 0,78; 0,78). Durch eine 12-wöchige Behandlung mit dem Interferon-freien Regime aus Sofosbuvir und Ribavirin ist also bei der Mehrheit der Patienten mit einer CHC durch die GT 2,3 eine Viruselimination möglich.

In der FISSION-Studie wurde die Behandlung von 12 Wochen SOF/RBV mit einer 24 wöchigen Behandlung mit PEG/RBV verglichen. Im Sofosbuvir-Arm erreichten 169 (66,8%) der Patienten den Endpunkt SVR. Dieser Anteil ist vergleichbar hoch wie im Kontrollarm, wo 159 (65,4%) der Patienten den Endpunkt erreichten. Daraus ergibt sich ein RR von 1,02 (95%KI 0,9; 1,16). Im Hinblick auf die Population von Patienten mit CHC durch GT 2,3 ergibt sich somit für SVR kein Unterschied.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Endpunkt SVR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalyse (Patienten mit LOCF für SVR24 wurden als Non-Responder betrachtet)

Studie	Patienten Gruppe 1 (Verum)			Patienten Gruppe 2 Komparator)			RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
	N	n	n (%)	N	n	n (%)			
POSIT- RON*	1: SOF/RBV 12W			2: Placebo			--	--	0,74 [0,74;0,75]
	207	154	74,4	71	0	0,0			
FISSION*	A: SOF/RBV 12W			B: PEG/RBV 24 W			1,02 [0,9;1,16]	1,06 [0,74;1,54]	0,01 [0,01;0,02]
	253	166	65,6	243	156	64,2			
Allgemeiner Hinweis: Bei einer Fallzahl von 0 in einem oder beiden Armen der jeweiligen Studie wurden die Maße RR und OR nicht berechnet, weil eine Meta-Analyse nicht vorgesehen war. *Full Analysis Set: Umfasst jeweils alle randomisierten Patienten mit Genotyp 2/3, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.									

Durch die Operationalisierung von SVR24 war ein gewisses Verzerrungspotenzial gegeben, da Patienten, für die nur ein Befund für SVR12 vorlag, angenommen wurde, dass sie auch SVR24 erreicht haben. Dies betraf in der POSITRON-Studie 7 Patienten im Verum-Arm, in der FISSION-Studie jeweils 3 Patienten in jedem Arm. Für die Sensitivitätsanalyse wurde daher für diese Patienten in Bezug auf SVR24 angenommen, dass der Endpunkt nicht erreicht wurde. Dadurch verringerte sich in der POSITRON-Studie im Verum-Arm die Anzahl der Patienten mit SVR auf 154 (74,4%) und entsprechend verringerte sich auch der Wert für ARR auf 0,75 (95%KI 0,74; 0,75). In der FISSION-Studie verringerte sich die Anzahl der Patienten mit SVR24 auf 166 (65,6%) bzw. 156 (64,2%) im Verum- bzw. Kontrollarm. Das RR blieb jedoch mit 1,02 (95%KI 0,9; 1,16) unverändert.

Die Sensitivitätsanalyse ergibt keinen Hinweis, dass sich das mögliche Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SVR24 relevant auf das Ergebnis für diesen Endpunkt auswirkt.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Für den Endpunkt SVR wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, weil die die Behandlung in den Kontrollarmen unterschiedlich war. Eine meta-analytische Betrachtung ist daher nicht möglich.

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

4.3.1.3.2 Endpunkt unerwünschte Ereignisse – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse (UE)

Studie	Operationalisierung
POSITRON	Anzahl/Anteil Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE): UE insgesamt Als unerwünschte Ereignisse (UE) gelten alle unerwünschten medizinischen Ereignisse bei einem Patienten, der Studienmedikation erhalten hat, ohne dass das Ereignis in einem kausalen Zusammenhang mit der in der Studie durchgeführten Behandlung stehen muss. Erfasst wurde alle UE, die auftraten im Zeitraum ab dem Tag der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Tag der letzten Dosis von Studienmedikation plus 30 Tage für Patienten, die dauerhaft die Anwendung von Studienmedikation beendet haben. Therapiebedingte UE insgesamt Alle UE wurden vom Prüfarzt daraufhin bewertet, ob sie in einem direkten Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Entsprechend bewertete UE werden im Folgenden als therapiebedingte UE bezeichnet. UE wurden als therapiebedingt angesehen, wenn Folgendes zutraf: Es bestand ein zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Beginn des UE und der Gabe der Studienmedikation, die nicht ohne weiteres durch den klinischen Status des Patienten oder begleitende Therapien erklärt werden konnten. Darüber hinaus schien für die UE eine gewisse Wahrscheinlichkeit für einen Zusammenhang zu bestehen, die sich aus der bekannten therapeutischen oder pharmakologischen Wirksamkeit bzw. dem Nebenwirkungsprofil der Studienmedikation ableitet. Im Falle des Absetzens der Medikation verschwand das UE oder besser sich und trat bei Re-Exposition erneut auf. Falls für ein UE keine Bewertung hinsichtlich des Zusammenhangs mit der Studienmedikation vorliegt, wird das UE als „treatment-related“ gezählt. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) galten folgende UE: - Tod - Lebensbedrohliche Situation (für den Patienten besteht unmittelbare Lebensgefahr) - Hospitalisierung oder Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts (außer zur Behandlung im Rahmen der durchgeführten Studie) - Anhaltende oder erhebliche Beeinträchtigung - Angeborene Schäden bei den Nachkommen der Probanden, die Studienmedikation erhalten haben - Andere bedeutende medizinische Ereignisse, die den Probanden hätten gefährden können oder die eine medizinische Intervention erforderlich machen, um eines der o.g. Ereignisse zu verhindern. Therapiebedingte SUE UE, die zum Tode führen UE, die zum Abbruch der Behandlung führen UE des Schweregrads 3 und höher Alle unerwünschten Ereignisse wurden im Hinblick auf den Schweregrad kategorisiert. Die Kategorisierung erfolgte anhand der „Gilead Sciences, Inc. (Gilead) Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“. Diese ist im Wesentlichen identisch mit der DAIDS Version 1.0 (Division of AIDS table for grading the severity of adult and pediatric adverse events (58)); (59).

Die Unterschiede zwischen der DAIDS-Skala (58) und der GSI-Skala (59) sind marginal und betreffen ausschließlich vereinzelte Laborparameter. Der Hintergrund für die Änderungen ist im Wesentlichen rein technischer Natur (Umrechnung von Einheiten, unterschiedliche Normbereiche der Test-Kits). Da es sich um eine Zulassungsstudie handelt, ist die Verwendung der Skala entsprechend mit den Zulassungsbehörden abgestimmt. Da Laborparameter im Dossier nicht berichtet und klinische Parameter identisch zur üblichen DAIDS-Skala erhoben wurden, hat die Verwendung der GSI-Skala keinerlei Einfluss auf die zu Sofosbuvir vorgelegten Ergebnisse.

Therapiebedingte UE der Schwere Grad 3 und höher

UE von besonderem Interesse:

Einige UE werde gesondert dargestellt, weil bekannt ist, dass sie typischerweise als UE unter der antiviralen Therapie mit PEG/RBV bzw. PEG/RBV/PI auftreten. Von besonderer Bedeutung, weil mit Abstand am häufigsten, sind dabei psychiatrische Ereignisse und die durch Ribavirin bedingte Anämie (10). Die Betrachtung beschränkt sich auf die bisher bekannten UE von besonderem Interesse, da für Sofosbuvir in allen bisher durchgeführten Studien keine darüber hinaus gehenden UE aufgefallen sind.

In den berücksichtigten Studien erfolgte die Kodierung von UE entsprechend dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 15.0.

Dargestellt werden folgende UE von besonderem Interesse:

- psychiatrische Ereignisse (*system organ class psychiatric disorders*)
- Depression (*preferred term depression*)
- Angst (*preferred term anxiety*)
- Fatigue (*preferred term fatigue*)
- Schlaflosigkeit (*preferred term insomnia*)
- Anämie (*preferred term anemia*)
- Exanthem (*preferred term rash*)
- Infektionen und Parasitenbefall (*system organ class infections and infestations*)

FISSION

Identische Operationalisierung wie für POSITRON

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
POSITRON	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
FISSION	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

POSITRON

Die Studie wurde verblindet durchgeführt. In die Analysen zum Endpunkt UE wurden alle Patienten der SA-Population eingeschlossen, also alle, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ist die in klinischen Studien übliche Vorgehensweise und daher adäquat. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt es nicht. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE wird daher insgesamt als niedrig eingestuft.

FISSION

Es handelt sich um eine offen durchgeführte Studie. In beiden Armen der Studie wurde wirkstoffhaltige Medikation oral verabreicht (SOF/RBV im Verum-Arm, RBV im Kontrollarm) und im Kontrollarm wurde zusätzlich PEG parenteral gegeben. Daher ist ein gewisses Verzerrungspotenzial hinsichtlich der berichteten UE nicht auszuschließen. Für relevante UE, die im Folgenden dargestellt werden, wie bspw. schwerwiegende UE, Tod, Depression oder Anämie dürfte das Verzerrungspotenzial durch die offene Durchführung der Studie jedoch als gering einzuschätzen sein. In die Analysen zum Endpunkt UE wurden alle Patienten der SA-Population eingeschlossen, also alle, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Das ist die in klinischen Studien übliche Vorgehensweise und daher adäquat. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt es nicht. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE wird daher insgesamt als niedrig eingestuft.

POSITRON und FISSION

In Bezug auf die einzeln dargestellten UE-Endpunkte sind darüber hinaus folgende Differenzierungen zu machen, die für beide RCT gelten, da die Operationalisierung der Endpunkte identisch ist.

Aufgrund der eindeutigen Definition der einzelnen UE-Endpunkte ist für bestimmte UE-Endpunkte das über die oben dargelegte allgemeine Einschätzung hinausgehende Verzerrungspotenzial sehr gering. Dazu gehören:

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- UE der Schwere Grad 3 und höher
- UE, die zum Tode führen
- UE, die zum Abbruch der Behandlung führen
- UE von besonderem Interesse: Anämie

Für andere UE-Endpunkte kann dagegen ein über die oben dargelegte allgemeine Einschätzung hinausgehendes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden. Bei der Erfassung von UE ist der Prüfarzt häufig auf die Angaben des Patienten angewiesen. Ob und welche UE berichtet werden, kann darüber hinaus von der Untersuchungsmethodik des Prüfarztes abhängen. Bei den als „therapiebedingt“ klassifizierten UE ist die Einschätzung des Prüfarztes erforderlich, was eine Verzerrung nicht ausschließt. Das beschriebene mögliche Verzerrungspotenzial betrifft folgende UE-Endpunkte:

- UE insgesamt
- Therapiebedingte UE insgesamt
- Therapiebedingte SUE
- Therapiebedingte UE der Schwere Grad 3 und höher
- UE von besonderem Interesse: psychiatrische Ereignisse, Depression, Angst, Fatigue, Schlaflosigkeit, Exanthem, Infektionen und Parasitenbefall

Es kann weder die Richtung noch das Ausmaß des möglichen Verzerrungspotenzials eingeschätzt werden. Es kann allerdings angenommen werden, dass durch die Randomisierung und multizentrische Durchführung der RCT eine gewisse Gleichverteilung der möglichen Verzerrung erfolgte.

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

Mit Ausnahme des Placebo-Arms der POSITRON-Studie erhielten alle Patienten eine Kombination aus zwei Wirkstoffen. Im Verum-Arm wurde in beiden Studien eine Kombination

aus SOF/RBV gegeben. Patienten im Kontrollarm der FISSION-Studie erhielten eine Kombination aus PEG/RBV, die zudem doppelt so lang angewendet wurde wie die Therapie im Verum-Arm. Die dargestellten Ereignisse können daher nicht eindeutig auf die Gabe eines bestimmten Wirkstoffs zurückgeführt werden. Betrachtet wird daher in erster Linie die unterschiedliche Häufigkeit in den Verum-Armen im Vergleich zu den in den Studien untersuchten jeweiligen Kontrollgruppen.

UE insgesamt

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse – UE insgesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Patienten Gruppe 1 (Verum)			Patienten Gruppe 2 (Komparator)			RR	OR	ARR
	N	n	n (%)	N	n	n (%)	[95%KI]	[95%KI]	[95%KI]
POSITRON	1: SOF/RBV 12W			2: Placebo					
	207	185	89,4	71	55	77,5	1,15 [1,01;1,32]	2,45 [1,2;4,98]	0,12 [0,11;0,12]
FISSION	A: SOF/RBV 12W			B: PEG/RBV 24 W					
	256	220	85,9	243	233	95,9	0,9 [0,85;0,95]	0,26 [0,13;0,54]	-0,1 [-0,1;-0,1]
Die Auswertung umfasst alle UE, welche zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation und dem 30. Tag nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. Datenauswertung basiert auf dem Safety-Analysis-Set.									

Eine vergleichende Betrachtung der Gesamtzahl des Auftretens von unerwünschten Ereignissen ergibt folgendes Bild. Insgesamt traten in allen Gruppen einschließlich der Placebogruppen Ereignisraten zwischen 77,5% und 95,9% auf. Die niedrigste Ereignisrate fand sich in der Placebogruppe mit 77,5%. Die Kontrollgruppe der FISSION-Studie (PEG/RBV) zeigte mit 95,9% die höchste Rate. In den Behandlungsarmen mit Sofosbuvir-basierter Therapie fanden sich Raten von UE insgesamt von 84,7% bzw. 89,4%.

Die Vergleiche in den beiden Studien ergeben:

- POSITRON: Während der 12-wöchigen Gabe von SOF/RBV zeigt sich mit 89,4% eine erhöhte Rate an UE insgesamt gegenüber der Placebogabe mit 77,5% (RR 1,15; 95%KI 1,01; 1,32).
- FISSION: Eine 12-wöchige SOF/RBV-Therapie hat mit 85,9% eine geringere Rate an UE insgesamt zur Folge als die 24-wöchige PEG/RBV-Therapie mit 95,9% (RR 0,9; 95%KI 0,85; 0,95).

Therapiebedingte UE insgesamt

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse – therapiebedingte UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Patienten Gruppe 1 (Verum)			Patienten Gruppe 2 (Komparator)			RR	OR	ARR
	N	n	n (%)	N	n	n (%)	[95%KI]	[95%KI]	[95%KI]
POSITRON	1: SOF/RBV 12W			2: Placebo					
	207	150	72,5	71	40	56,3	1,29 [1,03;1,6]	2,04 [1,17;3,57]	0,16 [0,15;0,17]
FISSION	A: SOF/RBV 12W			B: PEG/RBV 24 W					
	256	183	71,5	243	228	93,8	0,76 [0,7;0,83]	0,16 [0,09;0,3]	-0,22 [- 0,23;-0,22]
Die Auswertung umfasst alle UE, welche zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation und dem 30. Tag nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. Datenauswertung basiert auf dem Safety-Analysis-Set.									

Bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse in der SA-Population, für die vom Prüfarzt ein wahrscheinlicher Kausalzusammenhang zur Studienmedikation oder dem Studienprozedere festgestellt wurde, ergibt sich ein ähnliches Bild wie bei der Gesamtzahl der UE. Die niedrigste Ereignisrate findet sich in der Placebogruppe mit 56,3 %, die höchste mit 93,8% im Kontrollarm der FISSION-Studie (PEG/RBV). Für Patienten in den beiden Verum-Armen, die die Interferon-freie Kombination aus SOF/RBV erhielten, ergaben sich ähnliche Ereignisraten von 71,5% bis 72,5%.

Der Vergleich der Behandlungsarme der beiden Studien ergab jeweils:

- POSITRON: Während der 12-wöchigen Gabe von SOF/RBV zeigt sich mit 72,5% eine erhöhte Rate an UE, die in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, als bei Placebogabe mit 56,3% (RR 1,29; 95%KI 1,03; 1,6).
- FISSION: Eine 12-wöchige SOF/RBV-Therapie führt mit 71,5% bei einem geringeren Teil der Patienten zu UE, die in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, als die 24-wöchige PEG/RBV-Therapie mit 93,8% (RR 0,76; 95%KI 0,7;0,83 95%KI).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse – SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Patienten Gruppe 1 (Verum)			Patienten Gruppe 2 (Komparator)			RR	OR	ARR
	N	n	n (%)	N	n	n (%)	[95%KI]	[95%KI]	[95%KI]
POSIT- RON	1: SOF/RBV 12W			2: Placebo			1,89	1,94	0,02
	207	11	5,3	71	2	2,8	[0,43;8,31]	[0,42;8,95]	[0,02;0,03]
FISSION	A: SOF/RBV 12W			B: PEG/RBV 24 W			2,21	2,25	0,01
	256	7	2,7	243	3	1,2	[0,58;8,47]	[0,57;8,8]	[0,01;0,02]
Die Auswertung umfasst alle UE, welche zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation und dem 30. Tag nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. Datenauswertung basiert auf dem Safety-Analysis-Set.									

Die Raten an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) lagen insgesamt in allen Behandlungsarmen aller Studien zwischen 1,2% und 5,3%.

- POSITRON: In der Gruppe mit 12-wöchiger Behandlung mit SOF/RBV traten bei 11 von 207 (5,3%) Patienten SUE auf, im Placebo-Vergleichsarm nur bei 2 von 72 (2,8%) Patienten. Das RR von 1,89 weist darauf hin, dass SUE unter SOF/RBV deutlich häufiger sind, doch ergibt die geringe Fallzahl ein 95%KI (0,43 8,31) und damit eine große Unsicherheit für das Ergebnis.
- FISSION: Mit 7 von 256 (2,7%) Patienten mit SUE in der Gruppe 12-wöchiger SOF/RBV-Therapie gegenüber 3 von 243 (1,2%) Patienten mit SUE in der Vergleichsgruppe mit 24-wöchiger PEG/RBV-Therapie ergibt sich, dass unter SOF/RBV SUE numerisch häufiger auftreten (RR = 2,21). Aus der geringen Fallzahl resultiert ein 95%KI von 0,58 bis 8,47 und damit eine große Unsicherheit für das Ergebnis.

Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse – therapiebedingte SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Patienten Gruppe 1 (Verum)			Patienten Gruppe 2 (Komparator)			RR*	OR*	ARR
	N	n	n (%)	N	n	n (%)	[95%KI]	[95%KI]	[95%KI]
POSITRON	1: SOF/RBV 12W			2: Placebo					
POSITRON	207	1	0,5	71	0	0,0	--	--	0 [0;0]
FISSION	A: SOF/RBV 12W			B: PEG/RBV 24 W					
FISSION	256	1	0,4	243	0	0,0	--	--	0 [0;0]
* In jeweils einem Arm der Studien trat kein Ereignis auf. Da keine Meta-Analysen geplant waren, wurden RR und OR nicht berechnet. Die Auswertung umfasst alle UE, welche zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation und dem 30. Tag nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. Datenauswertung basiert auf dem Safety-Analysis-Set.									

In den Verum-Armen der Studien trat jeweils 1 Fall, in den Vergleichsarmen trat jeweils kein Fall eines therapiebedingten SUE auf.

- POSITRON: Bei einem der 207 über 12 Wochen mit SOF/RBV behandelten Patienten und bei keinem der 71 mit Placebo behandelten Patienten trat ein therapiebedingtes SUE auf.
- FISSION: Bei einem der n = 256 über 12 Wochen mit SOF/RBV behandelten Patienten und bei keinem der n = 243 über 24 Wochen mit PEG/RBV behandelten Patienten wurde ein therapiebedingtes SUE dokumentiert.

Unerwünschte Ereignisse der Schwere Grad 3 und höherTabelle 4-36: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse – UE $\geq$ Grad 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Patienten Gruppe 1 (Verum)			Patienten Gruppe 2 (Komparator)			RR	OR	ARR
	N	n	n (%)	N	n	n (%)	[95%KI]	[95%KI]	[95%KI]
POSIT- RON	1: SOF/RBV 12W			2: Placebo			5,83	6,26	0,07
	207	17	8,2	71	1	1,4	[0,79;43,03]	[0,82;47,94]	[0,07;0,07]
FISSI- ON	A: SOF/RBV 12W			B: PEG/RBV 24 W			0,38	0,33	-0,11
	256	18	7,0	243	45	18,5	[0,23;0,64]	[0,19;0,59]	[-0,12;-0,11]
Die Auswertung umfasst alle UE, welche zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation und dem 30. Tag nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. Datenauswertung basiert auf dem Safety-Analysis-Set.									

Alle unerwünschten Ereignisse wurden vom Prüfarzt hinsichtlich der Schwere beurteilt und patientenbezogen nach Schweregraden 1 bis 5 dokumentiert. Hier werden die unerwünschten Ereignisse der Schweregrade 3 und höher insgesamt betrachtet.

- POSITRON: 8,2% der 12 Wochen mit SOF/RBV behandelten Patienten hatten UE der Schwere $\geq$ Grad 3 gegenüber 1,4% der mit Placebo behandelten Patienten. Daraus resultiert ein RR von 5,83. Aufgrund der geringen Fallzahl im Placebo-Arm weist das 95%KI (0,79; 43,03 95%) auf große Unsicherheiten für dieses Ergebnis hin.
- FISSION: Für 7,0% der 12 Wochen mit SOF/RBV behandelten Patienten wurden UE der Schwere $\geq$ Grad 3 berichtet, gegenüber 18,5% der 24 Wochen mit PEG/RBV behandelten Patienten. Daraus resultiert ein RR von 0,38 und das 95%KI (0,23; 0,64) macht einen signifikanten Effekt wahrscheinlich.

Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse der Schwere Grad 3 und höherTabelle 4-37: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse – therapiebedingte UE $\geq$ Grad 3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Patienten Gruppe 1 (Verum)			Patienten Gruppe 2 (Komparator)			RR*	OR*	ARR
	N	n	n (%)	N	n	n (%)	[95%KI]	[95%KI]	[95%KI]
POSIT- RON	1: SOF/RBV 12W			2: Placebo			--	--	0,01 [0,01;0,01]
	207	3	1,4	71	0	0,0			
FISSI- ON	A: SOF/RBV 12W			B: PEG/RBV 24 W			0,19 [0,09;0,41]	0,17 [0,08;0,37]	-0,13 [-0,13;-0,13]
	256	8	3,1	243	39	16,0			
* Im Placebo-Arm der POSITRON-Studie trat kein Ereignis auf. Da keine Meta-Analysen geplant waren, wurden RR und OR nicht berechnet. Die Auswertung umfasst alle UE, welche zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation und dem 30. Tag nach der letzten Dosis der Studienmedikation aufgetreten. Datenauswertung basiert auf dem Safety-Analysis-Set.									

Die Betrachtung der therapiebedingten UE der Schwere Grad 3 oder höher ergibt ein ähnliches Bild wie die UE der Schwere 3 und höher insgesamt.

- POSITRON: 1,4% der 12 Wochen mit SOF/RBV behandelten Patienten hatten therapiebedingte UE der Schwere $\geq$ Grad 3, im Placebo-Arm wurde dagegen kein Fall festgestellt.
- FISSION: Für 3,1% der 12 Wochen mit SOF/RBV behandelten Patienten wurden therapiebedingte UE der Schwere $\geq$ Grad 3 berichtet, gegenüber 16,0% der 24 Wochen mit PEG/RBV behandelten Patienten. Daraus resultiert ein RR von 0,19 und das 95%KI (0,09; 0,41) spricht für ein signifikantes Ergebnis.

Todesfälle

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Todesfälle aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Patienten Gruppe 1 (Verum)			Patienten Gruppe 2 (Komparator)			RR	OR	ARR
	N	n	n (%)	N	n	n (%)	[95%KI]	[95%KI]	[95%KI]
POSIT- RON	1: SOF/RBV 12W			2: Placebo					
	207	0	0,0	71	0	0,0	--	--	0 [0;0]
FISSION	A: SOF/RBV 12W			B: PEG/RBV 24 W					
	256	1	0,4	243	0	0,0	--	--	0 [0;0]
* In der POSITRON-Studie trat kein Ereignis auf, in der FISSION-Studie nur im Verum-Arm. Da keine Meta-Analysen geplant waren, wurden RR und OR nicht berechnet. Die Auswertung umfasst alle UE, welche zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation und dem 30. Tag nach der letzten Dosis der Studienmedikation aufgetreten. Datenauswertung basiert auf dem Safety-Analysis-Set.									

Es trat lediglich ein Todesfall im Verum-Arm der FISSION-Studie auf. Der Todesfall war auf eine Intoxikation mit Kokain und Heroin zurückzuführen und trat am ersten Tag des Behandlungsbeginns des Patienten auf. Es ist unklar, ob der Patient überhaupt eine Dosis der Studienmedikation eingenommen hat. Es wurde eingeschätzt, dass es unwahrscheinlich ist, dass dieser Todesfall in Zusammenhang mit der Studienmedikation steht. (25)

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Abbruch wegen UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Patienten Gruppe 1 (Verum)			Patienten Gruppe 2 (Komparator)			RR	OR	ARR
	N	n	n (%)	N	n	n (%)	[95%KI]	[95%KI]	[95%KI]
POSIT- RON	1: SOF/RBV 12W			2: Placebo					
	207	5	2,4	71	3	4,2	0,57 [0,14;2,33]	0,56 [0,13;2,41]	-0,02 [-0,02;-0,02]
FISSION	A: SOF/RBV 12W			B: PEG/RBV 24 W					
	256	3	1,2	243	29	11,9	0,1 [0,03;0,32]	0,09 [0,03;0,29]	-0,11 [-0,11;-0,11]
Angaben beziehen sich auf UE, die zum permanenten Abbruch der Therapie führten. Datenauswertung basiert auf dem Safety-Analysis-Set.									

Der Anteil der Patienten mit Therapieabbruch wegen UE schwankte in den betrachteten Behandlungsarmen der Studien zwischen 1,2 und 11,9%.

- POSITRON: 2,4% der 12 Wochen mit SOF/RBV behandelten Patienten brachen die Therapie wegen UE ab, im Placebo-Arm lag der Anteil mit 2,4% doppelt so hoch, wie auch das RR von 0,57 ausweist. Die geringe Fallzahl resultiert in einem 95%KI von 0,14 bis 2,33, was die Unsicherheit des Ergebnisses anzeigt.
- FISSION: Während 1,2% der Patienten unter der 12-wöchigen Therapie mit SOF/RBV die Behandlung wegen UE abbrachen, waren es unter der 24-wöchigen Therapie mit PEG/RBV rund zehnmal so viele Patienten (RR = 0,1). Das 95%KI (0,03; 0,32) deutet auf einen signifikanten Effekt hin.

Psychiatrische Ereignisse

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse – psychiatrische UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Patienten Gruppe 1 (Verum)			Patienten Gruppe 2 (Komparator)			RR	OR	ARR
	N	n	n (%)	N	n	n (%)	[95%KI]	[95%KI]	[95%KI]
POSITRON	1: SOF/RBV 12W			2: Placebo					
	207	66	31,9	71	9	12,7	2,52 [1,32;4,78]	3,22 [1,51;6,88]	0,19 [0,19;0,2]
FISSION	A: SOF/RBV 12W			B: PEG/RBV 24 W					
	256	66	25,8	243	129	53,1	0,49 [0,38;0,62]	0,31 [0,21;0,45]	-0,27 [-0,28;-0,27]
Die Auswertung umfasst alle UE, welche zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation und dem 30. Tag nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. Datenauswertung basiert auf dem Safety-Analysis-Set.									

Die Übersicht in Tabelle 4-40 stellt alle psychiatrischen Ereignisse im Zeitraums ab der ersten Dosis bis zu 30 Tage nach der letzten Gabe Studienmedikation zusammen, die der System Organ Class „Psychiatric Disorders“ nach MedDRA Version 15.0 zuzuordnen sind.

Der Vergleich der 12-wöchigen Therapie mit SOF/RBV einmal mit der Placebotherapie in der POSITRON-Studie und zum anderen mit der 24-wöchigen PEG/RBV-Therapie ergibt sehr unterschiedliche Ergebnisse:

- POSITRON: Während der 12-wöchigen Gabe von SOF/RBV zeigt sich mit 31,9% eine mehr als doppelt so hohe Rate an psychiatrischen UE gegenüber der Placebogabe

mit 12,7%, was zu einem RR von 2,52 führt. Es ergibt sich ein 95%KI von (1,32; 4,78).

- FISSION: Eine 12-wöchige SOF/RBV-Therapie hat mit 25,8% nur eine halb so hohe Rate an psychiatrischen UE zur Folge als die 24-wöchige PEG/RBV-Therapie mit 53,1%, wie das RR von 0,49 anzeigt. Bei einem 95%KI von (0,38; 0,62) ist ein signifikantes Ergebnis wahrscheinlich.

Schlaflosigkeit

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Schlaflosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Patienten Gruppe 1 (Verum)			Patienten Gruppe 2 (Komparator)			RR	OR	ARR
	N	n	n (%)	N	n	n (%)	[95%KI]	[95%KI]	[95%KI]
POSITRON	1: SOF/RBV 12W			2: Placebo					
	207	39	18,8	71	3	4,2	4,46 [1,42;13,98]	5,26 [1,57;17,6]	0,15 [0,14;0,15]
FISSION	A: SOF/RBV 12W			B: PEG/RBV 24 W					
	256	31	12,1	243	71	29,2	0,41 [0,28;0,61]	0,33 [0,21;0,53]	-0,17 [- 0,17;-0,17]
Die Auswertung umfasst alle UE, welche zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation und dem 30. Tag nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. Datenauswertung basiert auf dem Safety-Analysis-Set.									

Auch in Bezug auf die UE Schlaflosigkeit zeigt der Vergleich der 12-wöchigen Gabe von SOF/RBV mit Placebo bzw. der 24-wöchigen Gabe von PEG/RBV jeweils ein gegengesetztes Ergebnis.

- POSITRON: Während der 12-wöchigen Gabe von SOF/RBV zeigt sich mit 18,8% eine mehr als vierfach höhere Rate an Schlaflosigkeit gegenüber der Placebogabe mit 4,2% (RR 4,46; 95%KI 1,42;13,98).
- FISSION: Eine 12-wöchige SOF/RBV-Therapie hat mit 12,1% eine weniger als halb so hohe Rate an Schlaflosigkeit zur Folge als die 24-wöchige PEG/RBV-Therapie mit 29,2% (RR 0,41; 95%KI 0,28;0,61).

Angst

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Angst aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Patienten Gruppe 1 (Verum)			Patienten Gruppe 2 (Komparator)			RR	OR	ARR
	N	n	n (%)	N	n	n (%)	[95%KI]	[95%KI]	[95%KI]
POSITRON	1: SOF/RBV 12W			2: Placebo					
	207	13	6,3	71	4	5,6	1,11 [0,38;3,31]	1,12 [0,35;3,56]	0,01 [0;0,01]
FISSION	A: SOF/RBV 12W			B: PEG/RBV 24 W					
	256	11	4,3	243	16	6,6	0,65 [0,31;1,38]	0,64 [0,29;1,4]	-0,02 [-0,02;-0,02]
Die Auswertung umfasst alle UE, welche zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation und dem 30. Tag nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. Datenauswertung basiert auf dem Safety-Analysis-Set.									

In Bezug auf Angst als unerwünschtes Ereignis sind die Unterschiede des Vergleichs zwischen der SOF/RBV-Therapie mit Placebo bzw. 24 Wochen PEG/RBV weniger deutlich.

- POSITRON: Von den 12 Wochen mit SOF/RBV behandelten Patienten trat bei 6,3% die UE Angst auf. Das war ein ähnlich hoher Anteil wie die 5,6% der mit Placebo behandelten Patienten (RR 1,11; 95%KI 0,38; 3,31).
- FISSION: Auch in der FISSION-Studie waren die Unterschiede zwischen Verum- und Kontrollarm gering. Für 4,3% der 12 Wochen mit SOF/RBV behandelten Patienten wurde Angst als UE berichtet. Mit 6,6% war der Anteil bei den über 24 Wochen mit PEG/RBV behandelten Patienten ähnlich (RR 0,65; 95%KI 0,31; 1,38).

Depression

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Depression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Patienten Gruppe 1 (Verum)			Patienten Gruppe 2 (Komparator)			RR	OR	ARR
	N	n	n (%)	N	n	n (%)	[95%KI]	[95%KI]	[95%KI]
POSITRON	1: SOF/RBV 12W			2: Placebo					
	207	15	7,2	71	1	1,4	5,14 [0,69;38,25]	5,47 [0,71;42,17]	0,06 [0,06;0,06]
FISSION	A: SOF/RBV 12W			B: PEG/RBV 24 W					
	256	14	5,5	243	35	14,4	0,38 [0,21;0,69]	0,34 [0,18;0,66]	-0,09 [-0,09;-0,09]
Die Auswertung umfasst alle UE, welche zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation und dem 30. Tag nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. Datenauswertung basiert auf dem Safety-Analysis-Set.									

Im Hinblick auf das Auftreten einer Depression ergaben sich wieder sehr deutliche Unterschiede zwischen SOF/RBV vs. Placebo einerseits und SOF/RBV vs. PEG/RBV andererseits.

- POSITRON: Während der 12-wöchigen Gabe von SOF/RBV zeigt sich mit 7,2% eine mehr als fünffach höhere Rate an Depressionen gegenüber der Placebogabe mit 1,4% (RR 5,14). Aufgrund der geringen Zahl von Ereignissen im Placebo-Arm deutet das 95%KI (0,69; 38, 25 95) auf große Unsicherheit für dieses Ergebnis hin.
- FISSION: In dieser Studie führte die 12-wöchige SOF/RBV-Therapie mit 5,5% zu einer um mehr als die Hälfte geringeren Rate an Depressionen als die 24-wöchige PEG/RBV-Therapie mit 14,4% (RR 0,38). Das 95%KI (0,21; 0,69) macht ein signifikantes Ergebnis wahrscheinlich.

Fatigue

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Patienten Gruppe 1 (Verum)			Patienten Gruppe 2 (Komparator)			RR	OR	ARR
	N	n	n (%)	N	n	n (%)	[95%KI]	[95%KI]	[95%KI]
POSITRON	1: SOF/RBV 12W			2: Placebo			1,84	2,49	0,2
	207	91	44,0	71	17	23,9	[1,18;2,86]	[1,35;4,59]	[0,19;0,21]
FISSION	A: SOF/RBV 12W			B: PEG/RBV 24 W			0,65	0,46	-0,19
	256	92	35,9	243	134	55,1	[0,53;0,8]	[0,32;0,65]	[-0,2;-0,19]
Die Auswertung umfasst alle UE, welche zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation und dem 30. Tag nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. Datenauswertung basiert auf dem Safety-Analysis-Set.									

Fatigue wurde im Placebo-Arm für 23,9% der Patienten dokumentiert, in den Studienarmen mit 12-wöchiger SOF/RBV-Therapie lagen die Raten zwischen 35,9% und 44,0%, bei 24-wöchiger Therapie mit PEG/RBV erreichte sie 55,5%.

- POSITRON: Während der 12-wöchigen Gabe von SOF/RBV zeigt sich mit 44,0% eine fast zweifach höhere Rate an Fatigue als in der Placebogabe mit 23,9%, (RR 1,84; 95%KI 1,18; 2,86).
- FISSION: Eine 12-wöchige SOF/RBV-Therapie hat mit 35,9% eine deutlich geringere Rate an Fatigue zur Folge als die 24-wöchige PEG/RBV-Therapie mit 55,1% (RR 0,65; 95%KI 0,53; 0,8).

Anämie

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

Studie	Patienten Gruppe 1 (Verum)			Patienten Gruppe 2 (Komparator)			RR*	OR*	ARR
	N	n	n (%)	N	n	n (%)	[95%KI]	[95%KI]	[95%KI]
POSIT- RON	1: SOF/RBV 12W			2: Placebo					
	207	27	13,0	71	0	0,0	--	--	0,13 [0,13;0,13]
FISSION	A: SOF/RBV 12W			B: PEG/RBV 24 W					
	256	20	7,8	243	28	11,5	0,68 [0,39;1,17]	0,65 [0,36;1,19]	-0,04 [-0,04;-0,04]
* Im Placebo-Arm der POSITRON-Studie trat kein Ereignis auf. Da keine Meta-Analysen geplant waren, wur- den RR und OR nicht berechnet.									
Die Auswertung umfasst alle UE, welche zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation und dem 30. Tag nach der letzten Dosis der Studienmedikation aufgetreten.									
Datenauswertung basiert auf dem Safety-Analysis-Set.									

Im Überblick zeigen die Raten an Anämie ein sehr divergentes Bild über die Behandlungsarme hinweg. Im Placebo-Arm wurde kein Fall von Anämie berichtet, in anderen Armen wurden für 7,8% bis 11,5% der Patienten Anämien als UE erfasst.

- POSITRON: Während der 12-wöchigen Gabe von SOF/RBV entwickeln 27 von 207 (13,0%) Patienten eine Anämie, die als Ribavirin-assoziierte Anämie gut bekannt ist, während unter der Placebothherapie keine Anämie auftritt.
- FISSION: Der Vergleich der Häufigkeit von Anämien in dieser Studie zeigt, dass unter der 12-wöchigen SOF/RBV-Therapie mit 7,8% eine Anämie seltener auftritt als unter 24 Wochen PEG/RBV mit einer Rate von 11,5% (RR 0,68). Das 95%KI (0,39; 1,17) weist darauf hin, dass dieses Ergebnis mit Unsicherheiten behaftet ist.

Exanthem (rash)Tabelle 4-46: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Exanthem (*rash*) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Patienten Gruppe 1 (Verum)			Patienten Gruppe 2 (Komparator)			RR	OR	ARR
	N	n	n (%)	N	n	n (%)	[95%KI]	[95%KI]	[95%KI]
POSITRON	1: SOF/RBV 12W			2: Placebo			1,03	1,03	0
	207	18	8,7	71	6	8,5	[0,43;2,49]	[0,39;2,71]	0 [0;0,01]
FISSION	A: SOF/RBV 12W			B: PEG/RBV 24 W			0,51	0,46	-0,09
	256	23	9,0	243	43	17,7	[0,32;0,82]	[0,27;0,79]	[-0,09;-0,09]
Die Auswertung umfasst alle UE, welche zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation und dem 30. Tag nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. Datenauswertung basiert auf dem Safety-Analysis-Set.									

In Bezug auf die Häufigkeit von Exanthemen ergaben sich jeweils unterschiedliche Ergebnisse für den Vergleich von einerseits SOF/RBV vs. Placebo und andererseits SOF/RBV vs. PEG/RBV.

- POSITRON: Unter der 12-wöchigen Therapie mit SOF/RBV war der Anteil von Patienten mit einem Exanthem mit 8,7% genauso hoch wie unter Placebo mit 8,5% (RR 1,03; 95%KI 0,43; 2,49).
- FISSION: Der Vergleich der Rate an Exanthemen in dieser Studie zeigt, dass sie unter der 12-wöchigen SOF/RBV-Therapie mit 9,0% nur halb so oft auftraten verglichen mit 17,7% bei 24-wöchiger PEG/RBV-Therapie (RR 0,51; 95%KI 0,32; 0,82).

Infektionen und Parasitenbefall

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Infektionen und Parasitenbefall aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Patienten Gruppe 1 (Verum)			Patienten Gruppe 2 (Komparator)			RR	OR	ARR
	N	n	n (%)	N	n	n (%)	[95%KI]	[95%KI]	[95%KI]
POSITRON	1: SOF/RBV 12W			2: Placebo			1,06	1,07	0,01
	207	40	19,3	71	13	18,3	[0,6;1,86]	[0,53;2,14]	[0;0,02]
FISSION	A: SOF/RBV 12W			B: PEG/RBV 24 W			1,06	1,09	0,02
	256	74	28,9	243	66	27,2	[0,8;1,41]	[0,74;1,61]	[0,01;0,02]
Die Auswertung umfasst alle UE, welche zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation und dem 30. Tag nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. Datenauswertung basiert auf dem Safety-Analysis-Set.									

Die Übersicht in Tabelle 4-47 stellt alle Fälle von Infektionen und Parasitenbefall dar, die in den Studien POSITRON und FISSION als UE berichtet wurden.

- POSITRON: In dieser Studie ist für Infektionen und Parasitenbefall kein Unterschied zwischen der Behandlung über 12 Wochen mit SOF/RBV vs. Placebo festzustellen. In beiden Armen ist der Anteil von Patienten mit dieser UE vergleichbar hoch (19,3 vs. 18,3%; RR 1,06; 95%KI 0,6; 1,86).
- FISSION: Auch aus dieser Studie ergab sich kein Hinweis darauf, dass die Rate von Infektionen und Parasitenbefall sich während der 12-wöchigen SOF/RBV-Gabe von der während der 24-wöchigen PEG/RBV-Gabe unterscheidet (28,9 vs. 27,2%; RR 1,06; 95%KI 0,8; 1,41).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Für den Endpunkt UE wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, weil die Behandlung in den Kontrollarmen unterschiedlich war. Eine meta-analytische Betrachtung ist daher nicht möglich.

4.3.1.3.3 Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
POSITRON	Allgemeiner(e) Gesundheitszustand/Lebensqualität: Die mittlere Veränderung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Therapieende (Behandlungswoche 12) und in der 4. Woche der Nachbeobachtung (Follow-Up) gegenüber dem Ausgangswert (Baseline) zu Therapiebeginn. Bewertung anhand des SF-36 Fragebogens.
FISSION	Allgemeiner(e) Gesundheitszustand/Lebensqualität: Die mittlere Veränderung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Therapieende (Behandlungswoche 12 bzw. 24) und in der 12. Woche der Nachbeobachtung (Follow-Up) gegenüber dem Ausgangswert (Baseline) zu Therapiebeginn. Bewertung anhand des SF-36 Fragebogens.

In den Studien POSITRON und FISSION wurde der Endpunkt der Lebensqualität jeweils identisch operationalisiert:

Der Short Form (36) Health Survey (SF-36) erfasst acht mit Skalenwerten von 0 bis 100 bewerteten Domänen, die sich in die zwei Bereiche körperliche Gesundheit (Physical Component Summary – PCS) und psychische Gesundheit (Mental Component Summary – MCS) einordnen und zusammenfassen lassen: Zur PCS gehören Vitalität, körperliche Funktionsfähigkeit, physische Schmerzen und Allgemeine Gesundheitswahrnehmung; zur MCS gehören körperliche Rollenfunktion, emotionale Rollenfunktion, soziale Funktionsfähigkeit und psychisches Wohlbefinden (60). Im Folgenden werden die Ergebnisse für den Endpunkt der patientenberichteten, gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die physischen und mentalen Komponenten (bzw. SF-36 PCS und SF-36 MCS) dargestellt.

Die Patienten mussten den Fragebogen in Woche 0 (Baseline), zum Ende der Therapie (Woche 12 der Behandlung in beiden Armen der POSITRON-Studie sowie im SOF/RBV-Arm der FISSION-Studie, Woche 24 im PEG/RBV-Arm der FISSION-Studie) und in Woche 4 der Nachbeobachtung ausfüllen. Eine Zunahme des SF-36-Wertes bedeutet jeweils eine Verbesserung der Lebensqualität. Es wird die durchschnittliche Veränderung gegenüber bei Therapieende (Behandlungswoche 12) gegenüber dem Ausgangswert (Baseline) in den physischen und mentalen Komponenten des SF-36 Fragebogens betrachtet.

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

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

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
POSITRON	niedrig	ja	nein	nein	nein	niedrig
FISSION	niedrig	nein	nein	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

POSITRON

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wird anhand des SF-36 Fragebogens von Patienten berichtet, der durch die 1. Änderung des Studienprotokolls in der Studie POSITRON aufgenommen wurde. Die Auswertung dieses Endpunktes erfolgte gemäß des vorab erstellten statistischen Analyseplans. Für die Analyse wurden Patienten der FA-Population berücksichtigt, die die Fragebögen ausgefüllt haben. Die Anzahl dieser Patienten ist jeweils geringer als die der Patienten der FA-Population: Für die SOF/RBV-Gruppe beträgt die Differenz $n = 62$ Patienten (29,9%) bei der Ausgangserhebung und $n = 30$ (14,5%) zu Behandlungswoche 12. Für die Placebo-Gruppe liegen die entsprechenden Patientenzahlen bei $n = 20$ (28,1%, Ausgangswert) und $n = 12$ (16,9%, Ende der Therapie). Für die Änderung der Werte in Woche 12 vs. Ausgangserhebung wurden aus der SOF/RBV-Gruppe $n = 132$ (63,8%) und aus der Placebogruppe $n = 48$ (67,6%) Patienten berücksichtigt. Die Anteile der berücksichtigten Patienten sind in beiden Armen ähnlich, dennoch kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte existieren nicht und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da außerdem das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig ist, ist auch für den Endpunkt Lebensqualität von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

FISSION

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wird anhand des SF-36 Fragebogens von Patienten berichtet, der durch die 3. Änderung des Studienprotokolls zusätzlich in die Studie FISSION aufgenommen wurde. Die Auswertung dieses Endpunktes erfolgte gemäß des vorab erstellten statistischen Analyseplans. Für die Analyse werden Patienten der FA-Population berücksichtigt. Die Zahl der Patienten, die für die Analysen zum Endpunkt Lebensqualität berücksichtigt wurden, ist geringer als in der FA-Population, allerdings in beiden Behandlungsarmen vergleichbar: Für die SOF/RBV-Gruppe beträgt die Differenz für die Ausgangserhebung $n = 154$ Patienten (60,8%), für Ende der Therapie $n = 168$ (66,4%) und für die PEG/RBV-Gruppe $n = 145$ (59,7%) bzw. $n = 153$ (63,0%). In die Analyse einbezogen wurden für den Arm SOF/RBV $n = 82$ (32,4%), für den Vergleichsarm $n = 81$ (33,3%) Patienten, also in jedem Arm ein Drittel der Patienten. Ein Verzerrungspotenzial kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass aber vermutlich gering ist, da beide Arme in exakt gleichem Ausmaß betroffen sind. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte existieren nicht und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da außerdem das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig ist, ist auch für den Endpunkt Lebensqualität von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

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.

POSITRON

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Änderung in Behandlungswoche 12 im Vergleich zum Ausgangswert

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)						
	SOF/RBV			Placebo			SOF/RBV vs. Placebo
	N	MW (SD)	p-Wert ^a	N	MW (SD)	p-Wert ^a	Differenz; p-Wert ^b
SF-36 PCS							
Werte Studienbeginn	145 ^c	47 (9,07)	–	51 ^c	44,8 (10,31)	–	2,2; 0,23
Änderung Therapieende vs. Baseline	132	-1,8 (7,71)	0,015	48	-0,5 (6,72)	0,38	-1,3; 0,57
Änderung Woche 4 nach Behandlung vs. Baseline	126	-1,0 (7,63)	0,23	46	0,2 (7,62)	0,86	-0,8; 0,61
SF-36 MCS							
Werte Studienbeginn	145 ^c	47,4 (11,32)	–	51 ^c	44,7 (13,01)	–	2,7; 0,24
Änderung Therapieende vs. Baseline	132	-5,7 (12,31)	<0,001	48	-2,1 (9,18)	0,079	-3,6; 0,12
Änderung Woche 4 nach Behandlung vs. Baseline	126	-1,9 (11,96)	0,12	46	-2,3 (10,54)	0,81	-0,4; 0,53
a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test (Wilcoxon signed rank test). b: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Rang-Sum Test (Wilcoxon rank sum test). c: Anzahl der Patienten der FA-Population mit Lebensqualitätsauswertung zu Studienbeginn. MCS: Mental Component Summary, MW: Mittelwert, PCS: Physical Component Summary, RBV: Ribavirin, SD: Standardabweichung, SOF: Sofosbuvir.							

Beide Behandlungsarme zeigten für den Ausgangswert ähnliche Scores sowohl für die physischen Komponenten als auch die mentalen Komponenten. Im SOF/RBV-Arm lagen die Werte mit 47 (PCS) und 47,4 (MCS) jeweils geringfügig höher als im Placebo-Arm mit 44,8 bzw. 44,7.

Bei Therapieende zeigte sich für die physischen Komponenten, dass die Scores geringfügig (SOF/RBV: -1,8; Placebo: -0,5) unter dem Ausgangswert lagen, doch waren die Änderungen

nicht signifikant. Auch der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen zeigte keinen signifikanten Unterschied.

In Bezug auf die mentalen Komponenten zeigte die Analyse, dass im SOF/RBV-Arm die Lebensqualität bei Therapieende mit 5,7 signifikant unter dem Ausgangswert lag. Im Placebo-Arm fiel der Wert für den SF-36 MCS mit 2,1 ebenfalls niedriger als zu Beginn der Therapie aus, doch war die Änderung nicht signifikant. Der Vergleich der Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ergab jedoch keinen signifikanten Unterschied.

In der 4 Woche der Nachbehandlungsphase besserte sich die Lebensqualität in beiden Behandlungsarmen, so dass sich im Vergleich zum Ausgangswert keine signifikanten Unterschiede fanden. Im SOF/RBV-Arm lag der Score für SF-36 PCS um 1, für den SF-36 MCS um 1,9 Punkte unter dem Ausgangswert. Für die Placebogruppe lagen die entsprechenden Werte bei 0,2 über bzw. 2,3 Punkten unter dem Ausgangswert. Auch zwischen den beiden Behandlungsarmen fand sich kein Hinweis auf einen signifikanten Unterschied.

FISSION

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)						
	SOF/RBV			PEG/RBV			SOF/RBV vs. PEG/RBV
	N	MW (SD)	p-Wert ^a	N	MW (SD)	p-Wert ^a	Differenz; p-Wert ^b
SF-36 PCS							
Werte Studienbeginn	98 ^c	47,3 (9,86)	–	97 ^c	49 (10,31)	–	-1,7; <0,18
Änderung Therapieende vs. Baseline	81	0,5 (8,69)	0,40	68	-4,3 (9,34)	<0,001	4,8; <0,001
Änderung Woche 12 nach Behandlung vs. Baseline	63	2,4 (8,27)	0,042	74	0,1 (7,51)	0,83	2,3; 0,11
SF-36 MCS							
Werte Studienbeginn	98 ^c	49,5 (11,16)	–	97 ^c	49 (10,64)	–	0,5; 0,63
Änderung Therapieende vs. Baseline	81	-3,7 (11,47)	0,039	68	-8,1 (12,79)	<0,001	4,4; 0,012
Änderung Woche 12 nach Behandlung vs. Baseline	63	-1,0 (9,81)	0,61	74	-1,9 (9,93)	0,082	-0,9; 0,43
a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test (Wilcoxon signed rank test).							
b: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Rang-Sum Test (Wilcoxon rank sum test).							
c: Anzahl der Patienten der FA-Population mit Lebensqualitätsauswertung zu Studienbeginn.							
MCS: Mental Component Summary, MW: Mittelwert, PCS: Physical Component Summary, PEG: Pegylated Interferon/Peg-IFN-alfa-2a, RBV: Ribavirin, SD: Standardabweichung, SOF: Sofosbuvir.							

Auch in der FISSION-Studie waren in beiden Behandlungsarme für den Ausgangswert ähnliche Scores sowohl für die physischen Komponenten als auch die mentalen Komponenten zu beobachten. Im SOF/RBV-Arm lagen die Werte für den PCS mit 47 etwas geringer als im PEG/RBV-Arm mit 49. Für den MCS waren die Scores mit 49 (SOF/RBV) und 49,5 (PEG/RBV) nahezu identisch.

Bei Therapieende zeigte sich für die physischen Komponenten, dass der Score um 0,5 Punkte höher lag, sich also kaum und nicht signifikant geändert hatte. Im PEG/RBV-Arm war dagegen der Score um 4,3 und damit signifikant ($p < 0,001$) zurückgegangen. Der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen zeigte, dass im PEG/RBV-Arm die Lebensqualität in Bezug auf die physischen Komponenten signifikant gegenüber dem SOF/RBV-Arm zurückgegangen war ($p < 0,001$).

In Bezug auf die mentalen Komponenten zeigte die Analyse, dass in beiden Armen die Lebensqualität bei Therapieende signifikant niedriger war als zu Therapiebeginn. Allerdings lag der Score im SOF/RBV-Arm nur um 3,7 Punkte unter dem Ausgangswert ($p = 0,038$), während der Rückgang der Lebensqualität im PEG/RBV-Arm mit 8,1 Punkten sehr viel ausgeprägter war ($p < 0,001$). Der Vergleich zwischen den Behandlungsarmen zeigte, dass im Kontrollarm die Änderung der Lebensqualität im Vergleich zum Ausgangswert sich signifikant vom Arm mit der Sofosbuvir-basierten Therapie unterschied. Die 24-wöchige Therapie mit PEG/RBV führte also bei der Bewertung durch den SF-36 MCS zu einer signifikant ausgeprägteren Verschlechterung der Lebensqualität als die 12-wöchige Therapie mit SOF/RBV.

In den 12 Wochen der Nachbehandlungsphase besserte sich die Lebensqualität in beiden Behandlungsarmen. Bezogen auf den SF-36 PCS wurde für den SOF/RBV-Arm eine signifikante Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert um 2,4 Punkte ($p = 0,042$) beobachtet, im PEG/RBV-Arm lag der Score nur 0,1 Punkte unter dem Ausgangswert und unterschied sich damit nicht signifikant von diesem. In Bezug auf den MCS lag im SOF/RBV-Arm der Score um 1 Punkt unter dem Ausgangswert, im PEG/RBV-Arm um 1,9 Punkte. Damit ergab sich kein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert und auch zwischen den Behandlungsarmen waren die Unterschiede nicht signifikant.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Für den Endpunkt Lebensqualität wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, weil die Behandlung in den Kontrollarmen unterschiedlich war. Eine meta-analytische Betrachtung ist daher nicht möglich.

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.

4.3.1.3.4 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.

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

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

In den Studien POSITRON und FISSION wurden Subgruppenanalysen für den Endpunkt SVR24 durchgeführt, um den Einfluss möglicher Effektmodifikatoren auf den Behandlungseffekt bezüglich des Endpunktes zu untersuchen.

Die Analyse umfasste die folgenden im statistischen Analyseplan (18),(20) für den Endpunkt SVR12 definierten Subgruppen: Alter (<50, ≥50), Geschlecht (Männer, Frauen), Genotyp (GT 2, GT 3), Zirrhose (ja, nein), Viruslast bei Beginn der Therapie (Baseline; <800.000 IU/ml, ≥ 800.000 IU/ml), IL28B-Genotyp (CC, Non-CC). Zudem werden die Subgruppen in Bezug auf den Status der Vorbehandlung sowie das Therapieansprechen bei der Vortherapie (therapienaiv, Vorbehandelte/Relaps, Vorbehandelte/Null-Response) in der Studie POSITRON berücksichtigt. Zur ausführlichen Begründung, warum einerseits diese Subgruppen berücksichtigt wurden und warum andererseits Subgruppen für den Endpunkt SVR24 untersucht wurden, die ursprünglich für den Endpunkt SVR12 festgelegt wurden, siehe Abschnitt 4.2.5.5.

In den beiden Studien wurden a priori geplante Subgruppenanalysen für den Endpunkt UE durchgeführt, um den Einfluss der möglichen Effektmodifikatoren auf die Ergebnisse für diesen Endpunkt zu untersuchen. Dies umfasste die im statistischen Analyseplan und Studienbericht definierten Subgruppen: Alter (<50, ≥50), Geschlecht (Männer, Frauen), Zirrhose (ja, nein) (18),(20). Zur Begründung, warum diese Subgruppen berücksichtigt wurden, siehe ebenfalls Abschnitt 4.2.5.5.

Zur Einschätzung der Effektmodifikation eines Subgruppenmerkmals bzgl. eines bestimmten Endpunkts wurde die Heterogenität des Subgruppenmerkmals mittels Cochran's Q Test überprüft (Heterogenitätstest). Es sollen die folgenden Schwellenwerte für den p-Wert der Q-Statistik=X, p=Y dienen:

- $p(Q) < 0,05$ als Beleg für eine Effektmodifikation
- $0,05 < p(Q) < 0,20$ als Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Meta-Analysen wurden nicht durchgeführt, weil die Kontrollarme in den beiden RCTs unterschiedlich waren.

4.3.1.3.4.1 Subgruppenergebnisse für den Endpunkt SVR24

Studie POSITRON

Im Folgenden sind die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen in der (Tabelle 4-52) sowie die Ergebnisse der Heterogenitätstests anhand des Forest-Plot in der Abbildung 4-5 bis Abbildung 4-7 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-52: Subgruppenanalysen für den Endpunkt SVR24 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON

Subgruppenmerkmale	Gruppe 1: SOF400+RBV 12W			Gruppe 2: Placebo			Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
	N	n	n (%)	N	n	n (%)	RR* [95%KI]	OR* [95%KI]	ARR [95%KI]
Status Vorbehandlung: therapienaiv	170	140	82,4	56	0,0	0,00	92,56 [5,86;1462,90]	528,66 [31,75;8802,27]	0,82 [0,76;0,88]
Status Vorbehandlung: vorbehandelt, Relaps	13	7	53,8	4	0,0	0,00	4,62 [0,33;64,31]	9,55 [0,40;225,19]	0,45 [0,03;0,87]
Status Vorbehandlung: vorbehandelt, Null- Responder	4	2	50,0	1	0,0	0,00	1,25 [0,15;10,23]	1,67 [0,02;137,35]	0,13 [-0,96;1,21]
Alter <50	72	53	73,6	20	0,0	0,00	29,72 [1,92;460,45]	112,78 [6,48;1962,42]	0,72 [0,60;0,84]
Alter >=50	135	108	80,0	51	0,0	0,00	81,98 [5,19;1294,52]	413,53 [24,71;6921,66]	0,79 [0,72;0,87]
Männer	117	85	72,6	34	0,0	0,00	49,69 [3,17;780,08]	181,86 [10,82;3057,52]	0,72 [0,63;0,81]
Frauen	90	76	84,4	37	0,0	0,00	62,90 [4,00;988,24]	413,67 [23,93;7151,92]	0,84 [0,75;0,92]
GT 2	109	101	92,7	34	0,0	0,00	63,32 [4,04;992,32]	906,73 [50,43;16302,52]	0,92 [0,85;0,98]
GT 3	98	60	61,2	37	0,0	0,00	45,68 [2,90;719,94]	117,77 [7,02;1976,46]	0,60 [0,50;0,71]
Viruslast Baseline < 800.000 IU/ml	57	46	80,7	16	0,0	0,00	26,11 [1,70; 400,65]	137,29 [7,59; 2481,83]	0,78 [0,65; 0,92]
Viruslast Baseline >= 800.000 IU/ml	150	115	76,7	55	0,0	0,00	84,70 [5,36;1339,00]	364,91 [21,96;6063,24]	0,76 [0,69;0,83]
Zirrhose	31	19	61,3	13	0,0	0,00	16,35 [1,07;251,12]	42,39 [2,29;785,30]	0,59 [0,39;0,79]

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

Subgruppenmerkmale	Gruppe 1: SOF400+RBV 12W			Gruppe 2: Placebo			Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
	N	n	n (%)	N	n	n (%)	RR* [95%KI]	OR* [95%KI]	ARR [95%KI]
Keine Zirrhose	176	142	80,7	58	0,0	0,00	93,92 [5,94;1485,06]	489,18 [29,48;8118,36]	0,80 [0,74;0,86]
IL28B CC	97	74	76,3	29	0,0	0,00	44,55 [2,85;696,81]	188,73 [11,08;3215,78]	0,75 [0,65;0,85]
IL28B nicht-CC	110	87	79,1	42	0,0	0,00	66,82 [4,24;1052,44]	322,78 [19,11;5451,49]	0,78 [0,70;0,87]
* Da in der Placebogruppe kein Patient den Endpunkt SVR erreichte, wurden zur Berechnung von RR und ARR in jedem Studienarm jeweils 0,5 Fälle ergänzt für Patienten die das Ereignis erreichten und Patienten, die das Ereignis nicht erreichten. Dadurch erhöht sich die Anzahl der Patienten in der Studie insgesamt um n = 2.									

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

A - SOF400+RBV 12W vs. B - Placebo - POSITRON

SVR24

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

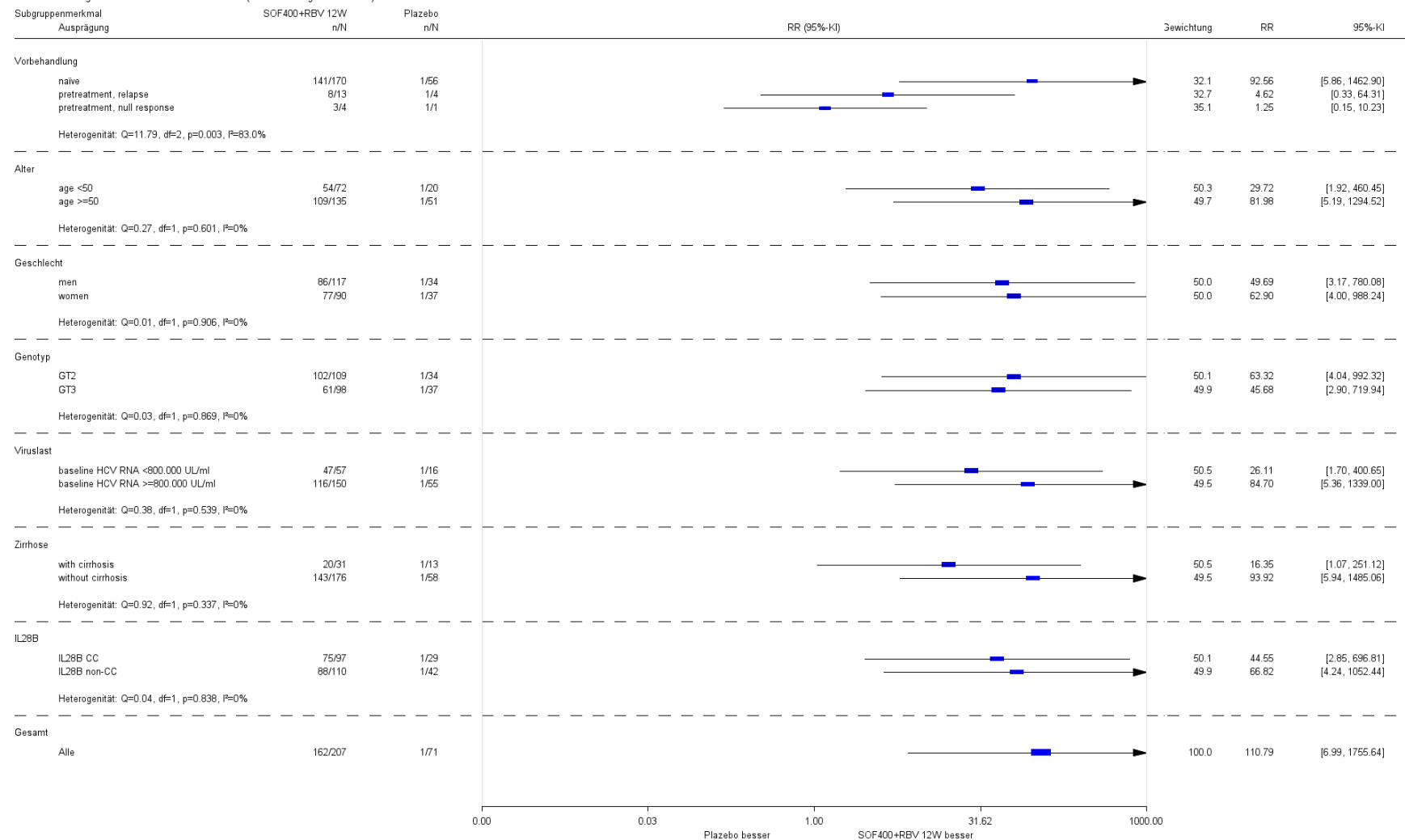


Abbildung 4-5: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (RR) für den Endpunkt SVR24 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON

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

A - SOF400+RBV 12W vs. B - Placebo - POSITRON

SVR24

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

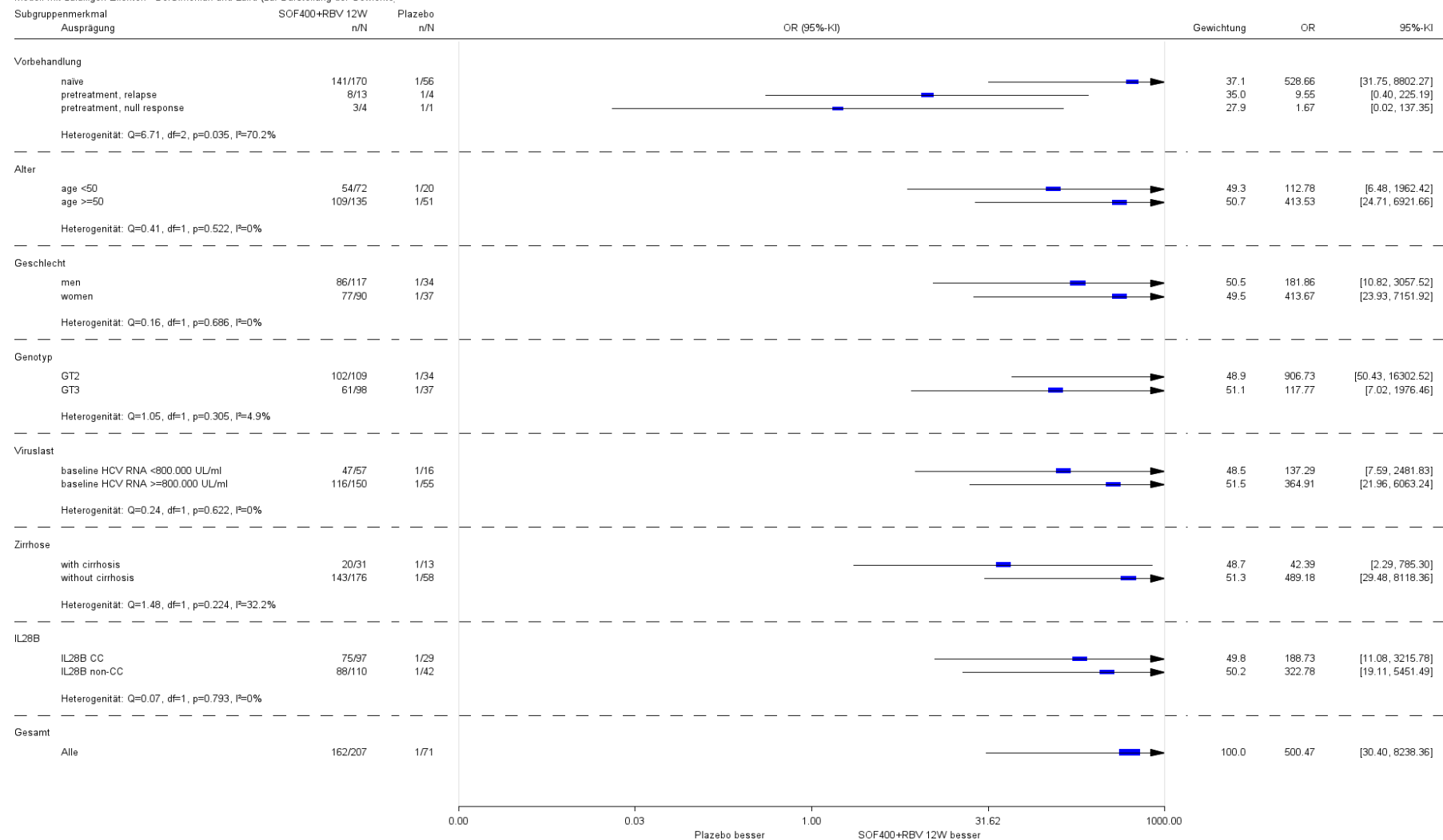


Abbildung 4-6: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (OR) für den Endpunkt SVR24 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON

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

A - SOF400+RBV 12W vs. B - Placebo - POSITRON

SVR24

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

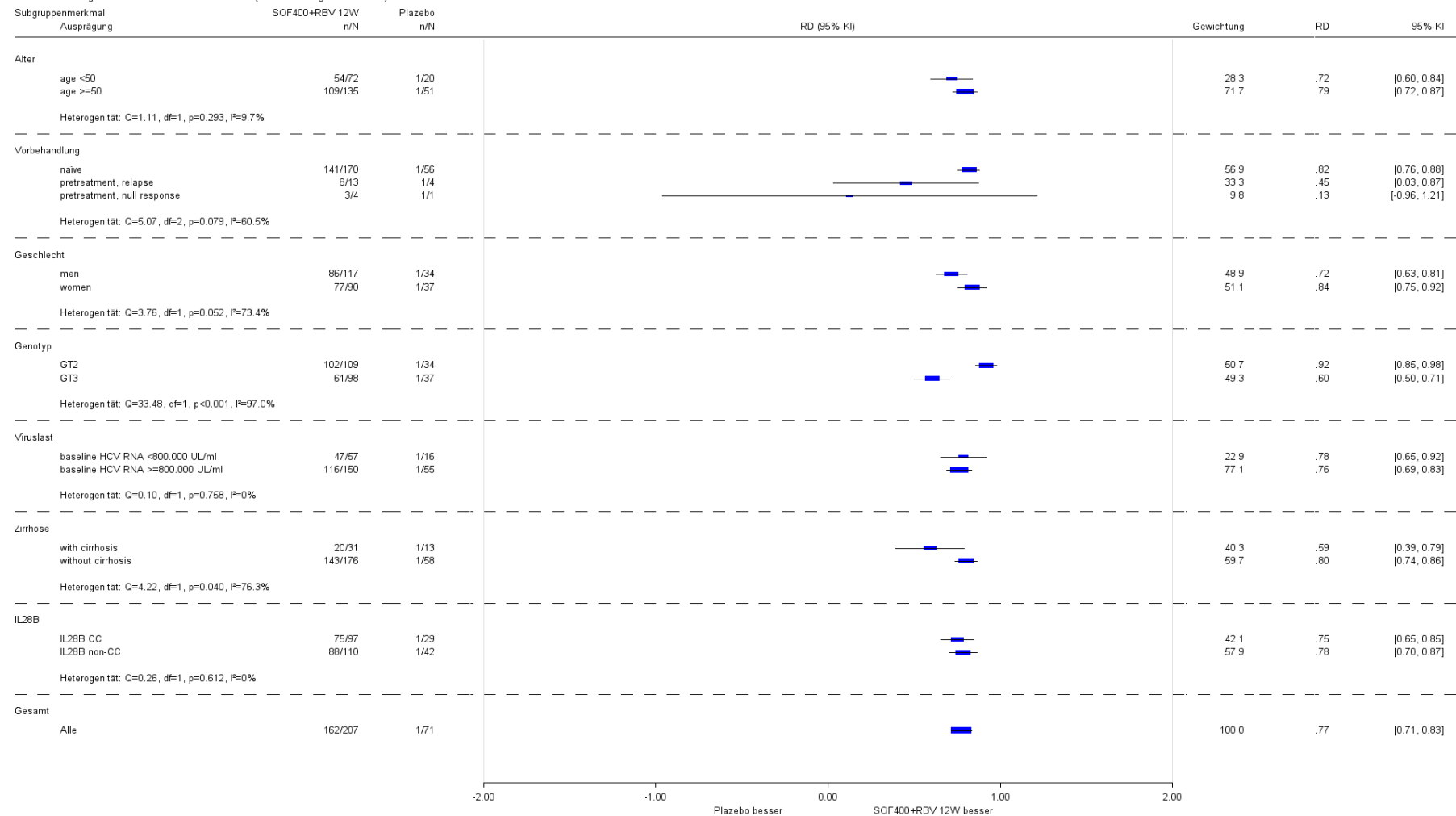


Abbildung 4-7: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (ARR) für den Endpunkt SVR24 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON

Subgruppenergebnisse für die Studie POSITRON

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt SVR24 zeigt sich ein erheblicher Vorteil für die Kombinationstherapie mit SOF/RBV gegenüber der Placebo-Gruppe bei Patienten in allen untersuchten Subgruppen. Die vollständigen Ergebnisse für die einzelnen Subgruppen sind in der Tabelle 4-52 zusammenfassend dargestellt. Nachfolgend werden die Ergebnisse bezüglich einer möglichen Effektmodifikation hinsichtlich der RR näher erläutert.

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass der Vergleich der Sofosbuvir-basierten Therapie gegenüber Placebo erfolgte. In der Placebo-Gruppe wurde von keinem Patienten der Endpunkt SVR24 erreicht. Daraus ergeben sich in der Berechnung der RR relativ hohe Werte zugunsten der Behandlung mit SOF/RBV. D.h., es ist nicht auszuschließen, dass im Vergleich zu einer Placebothherapie mögliche Effektmodifikatoren für den Effekt von SOF/RBV auf das SVR nicht erkennbar sind.

Status Vorbehandlung (therapienaiv, vorbehandelt/Relaps, vorbehandelt/Null-Response)

In Bezug auf den Status der Vorbehandlung ergibt sich eine signifikante Heterogenität ($I^2=83\%$). Da der p-Wert des Heterogenitätstests $<0,05$ ist ($p=0,003$), ist dies als Beleg für eine Effektmodifikation durch den Status der Vorbehandlung zu werten (siehe Abbildung 4-5).

Es ergibt sich ein RR von 92,56 (95%KI 5,86; 1462,90) zugunsten der Kombinationsbehandlung mit SOF+RBV für naive Patienten. Bei vorbehandelten Patienten mit Relaps zeigt sich ein RR von 4,62 (95%KI 0,33; 64,31) zugunsten der Kombinationsbehandlung mit SOF+RBV. Für vorbehandelte Patienten mit Null-Response beträgt das RR 1,25 (95%KI 0,15; 10,23) zugunsten der Kombinationsbehandlung mit SOF+RBV.

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Besetzung in den Subgruppen der vorbehandelten Patienten sehr viel geringer ist als in der Gruppe der therapienaiven Patienten.

Alter (<50, ≥50)

In Bezug auf das Alter ergibt sich keine signifikante Heterogenität ($I^2=0\%$). Der p(Q)-Wert des Heterogenitätstests ist $>0,20$ ($p=0,601$), was ein Hinweis darauf ist, dass die Altersgruppe nicht zu einer Effektmodifikation führt (siehe Abbildung 4-5).

Das RR von 29,72 (95%KI 1,92; 460,45) für Patienten unter 50 Jahren bzw. 81,98 von (95%KI 5,19; 1294,52) für Patienten ab einem Alter von 50 Jahren zeigt jeweils den Vorteil der Therapie mit SOF/RBV gegenüber Placebo an.

Geschlecht (Männer, Frauen)

Im Hinblick auf das Geschlecht ergibt sich keine signifikante Heterogenität ($I^2=0\%$). Da der p(Q)-Wert des Heterogenitätstests über 0,20 liegt ($p=0,906$), ist das Geschlecht nicht als Effektmodifikator anzusehen (siehe Abbildung 4-5).

Das RR von 49,69 (95%KI 3,17; 780,08) für Männer bzw. 62,90 (95%KI 4,00; 988,24) für Frauen zeigt jeweils den Vorteil der Therapie mit SOF/RBV gegenüber Placebo an.

Genotyp (GT2, GT3)

Bezüglich des HCV-Genotyps ergibt sich keine signifikante Heterogenität ($I^2=0\%$). Da der p(Q)-Wert des Heterogenitätstests über 0,20 liegt ($p=0,869$), ist der Genotyp 2 oder 3 nicht als Effektmodifikator zu werten (siehe Abbildung 4-5).

Das RR von 63,32 (95%KI 4,04; 992,32) für Patienten mit CHC durch GT 2 bzw. 45,68 (95%KI 2,90; 719,94) für Patienten mit CHC durch GT 3 zeigt jeweils den Vorteil der Therapie mit SOF/RBV gegenüber Placebo an.

Zirrhose (ja, nein)

Im Hinblick auf den Zirrhosestatus ergibt sich keine signifikante Heterogenität ($I^2=0\%$). Da der p(Q)-Wert des Heterogenitätstests $>0,20$ ist ($p=0,337$), ist der Zirrhosestatus nicht als Effektmodifikator zu werten (siehe Abbildung 4-5).

Das RR von 16,35 (95%KI 1,07; 251,12) für Patienten mit Zirrhose bzw. 93,92 (95%KI 5,94; 1485,06) für Patienten ohne Zirrhose zeigt jeweils den Vorteil der Therapie mit SOF/RBV gegenüber Placebo an.

Viruslast Baseline (<800.000 IU/ml, ≥ 800.000 IU/ml)

Für die Ausgangsviruslast ergibt sich keine signifikante Heterogenität ($I^2=0\%$). Da der p(Q)-Wert des Heterogenitätstests über 0,20 liegt ($p=0,539$), ist die hier vorgenommene Kategorisierung der Viruslast nicht als Effektmodifikator anzusehen (siehe Abbildung 4-5).

Das RR von 26,11 (95%KI 1,07; 400,65) für Patienten, die eine Ausgangsviruslast von <800.000 IU/ml hatten, bzw. 84,70 (95%KI 5,36; 1339,00) für Patienten, die eine Ausgangsviruslast ab 800.000 IU/ml hatten, zeigt jeweils den Vorteil der Therapie mit SOF/RBV gegenüber Placebo an.

IL28B (CC, nicht-CC)

Im Hinblick auf den IL28B-Genotyp ergibt sich keine signifikante Heterogenität ($I^2=0\%$). Da der p(Q)-Wert des Heterogenitätstests über 0,20 liegt ($p=0,838$), ist die Ausprägung des IL28B-Genotyps nicht als Effektmodifikator zu werten (siehe Abbildung 4-5).

Das RR von 44,55 (95%KI 2,85; 696,81) für Patienten mit dem IL28B-CC-Genotyp bzw. 66,82 (95%KI 4,24; 1052,44) für Patienten mit dem IL28B-Genotyp non-CC zeigt jeweils den Vorteil der Therapie mit SOF/RBV gegenüber Placebo an.

Studie FISSION

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die einzelnen Subgruppen in der Tabelle 4-53 sowie die Ergebnisse der Heterogenitätstests anhand der Forest-Plots in Abbildung 4-8 bis Abbildung 4-10 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4-53: Subgruppenanalysen für den Endpunkt SVR24 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION

Subgruppenmerkmale	Gruppe 1: SOF400+RBV 12W			Gruppe 2: PEG+RBV 24 W			Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
	N	n	n (%)	N	n	n (%)	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
Alter <50	126	79	62,7	118	85	72,0	0,87 [0,73;1,04]	0,65 [0,38;1,12]	-0,09 [-0,21;0,02]
Alter >=50	127	90	70,9	125	74	59,2	1,20 [1,00;1,44]	1,68 [0,99;2,83]	0,12 [0,00;0,23]
Männer	168	103	61,3	156	93	59,6	1,03 [0,86;1,23]	1,07 [0,69;1,68]	0,02 [-0,09;0,12]
Frauen	85	66	77,6	87	66	75,9	1,02 [0,87;1,21]	1,11 [0,54;2,24]	0,02 [-0,11;0,14]
Viruslast Baseline < 800.000 IU/ml	96	68	70,8	98	65	66,3	1,07 [0,88;1,29]	1,23 [0,67;2,26]	0,05 [-0,09;0,18]
Viruslast Baseline >= 800.000 IU/ml	157	101	64,3	145	94	64,8	0,99 [0,84;1,17]	0,98 [0,61;1,57]	0,00 [-0,11;0,10]
GT2	70	68	97,1	67	51	76,1	1,28 [1,11;1,47]	10,67 [2,35;48,49]	0,21 0,10;0,32]
GT3	183	101	55,2	176	108	61,4	0,90 [0,75;1,07]	0,78 [0,51;1,18]	-0,06 -0,16;0,04]
Zirrhose	49	22	44,9	50	19	38,0	1,18 [0,74;1,89]	1,33 [0,60;2,96]	0,07 -0,12;0,26]
Keine Zirrhose	204	147	72,1	193	140	72,5	0,99 [0,88;1,12]	0,98 [0,63;1,52]	0,00 -0,09;0,08]

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

Subgruppenmerkmale	Gruppe 1: SOF400+RBV 12W			Gruppe 2: PEG+RBV 24 W			Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
	N	n	n (%)	N	n	n (%)	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
IL28B CC	106	75	70,8	106	80	75,5	0,94 [0,80;1,10]	0,79 [0,43;1,45]	-0,05 -0,17;0,07]
IL28B nicht-CC	145	94	64,8	136	78	57,4	1,13 [0,94;1,36]	1,37 [0,85;2,22]	0,07 [-0,04;0,19]

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

A - SOF400+RBV vs. B - PEG+RBV 24W - FISSION

SVR24

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

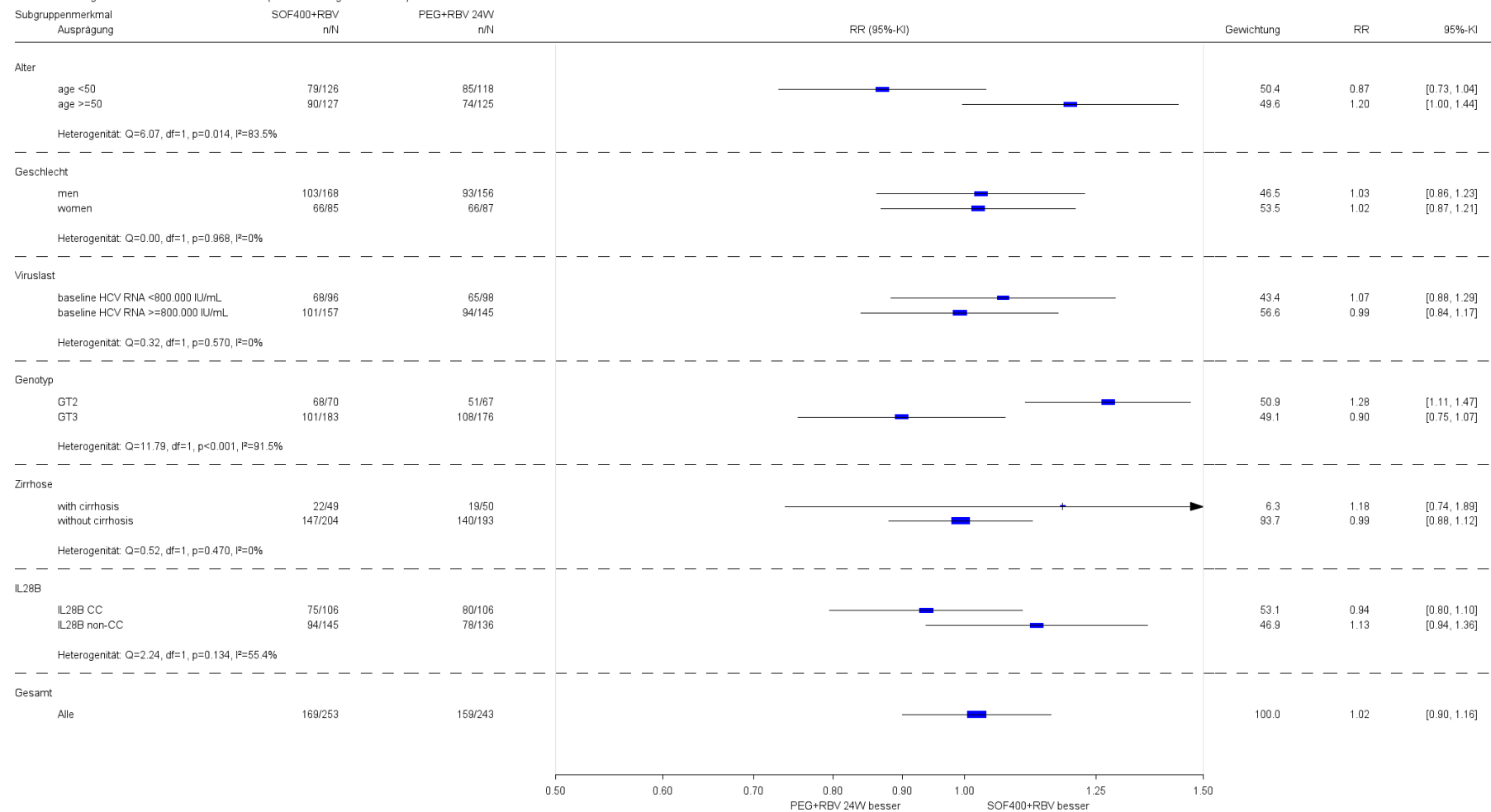


Abbildung 4-8: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (RR) für den Endpunkt SVR24 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION

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

A - SOF400+RBV vs. B - PEG+RBV 24W - FISSION

SVR24

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

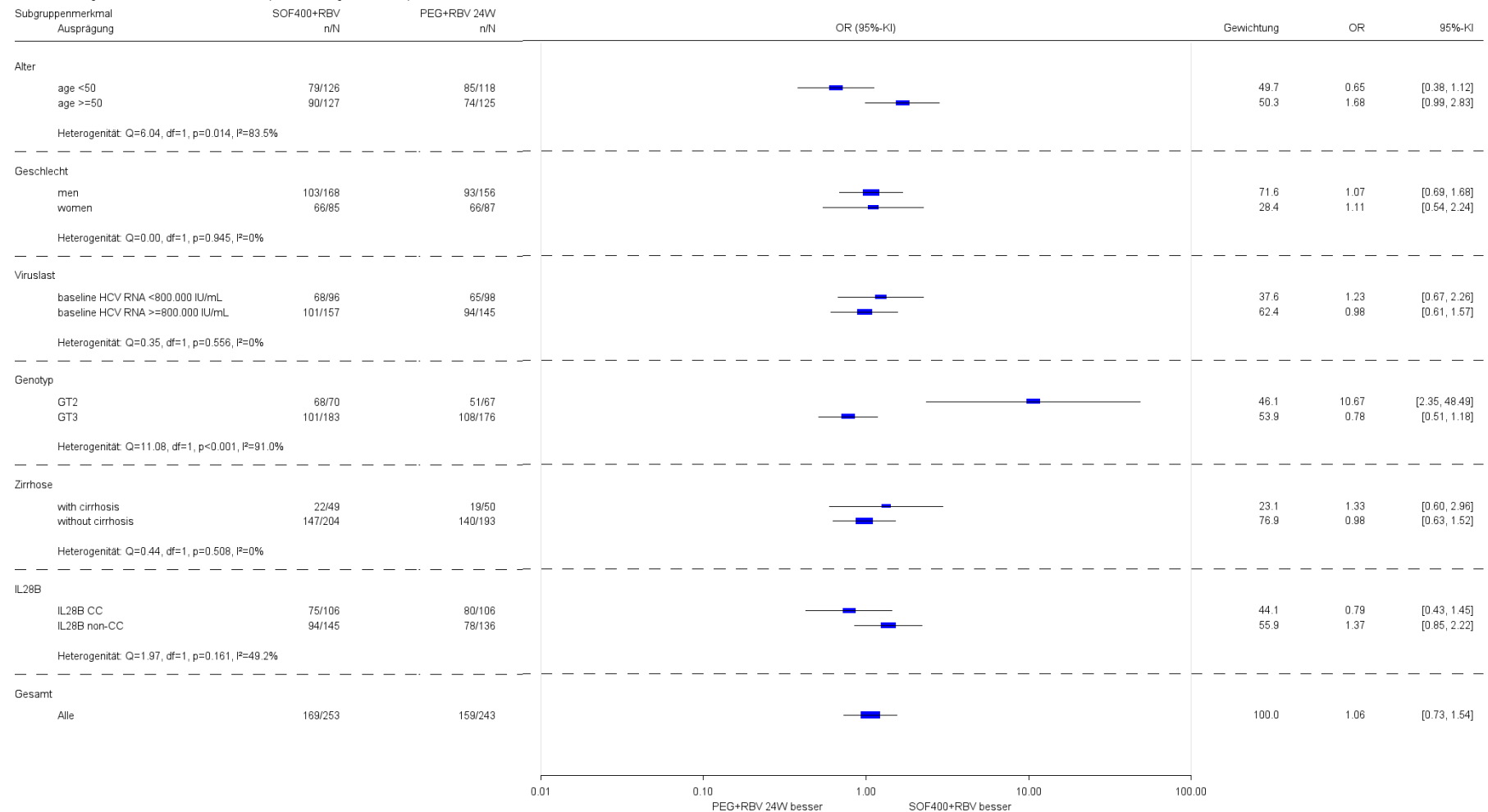


Abbildung 4-9: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (OR) für den Endpunkt SVR24 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION

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

A - SOF400+RBV vs. B - PEG+RBV 24W - FISSION

SVR24

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

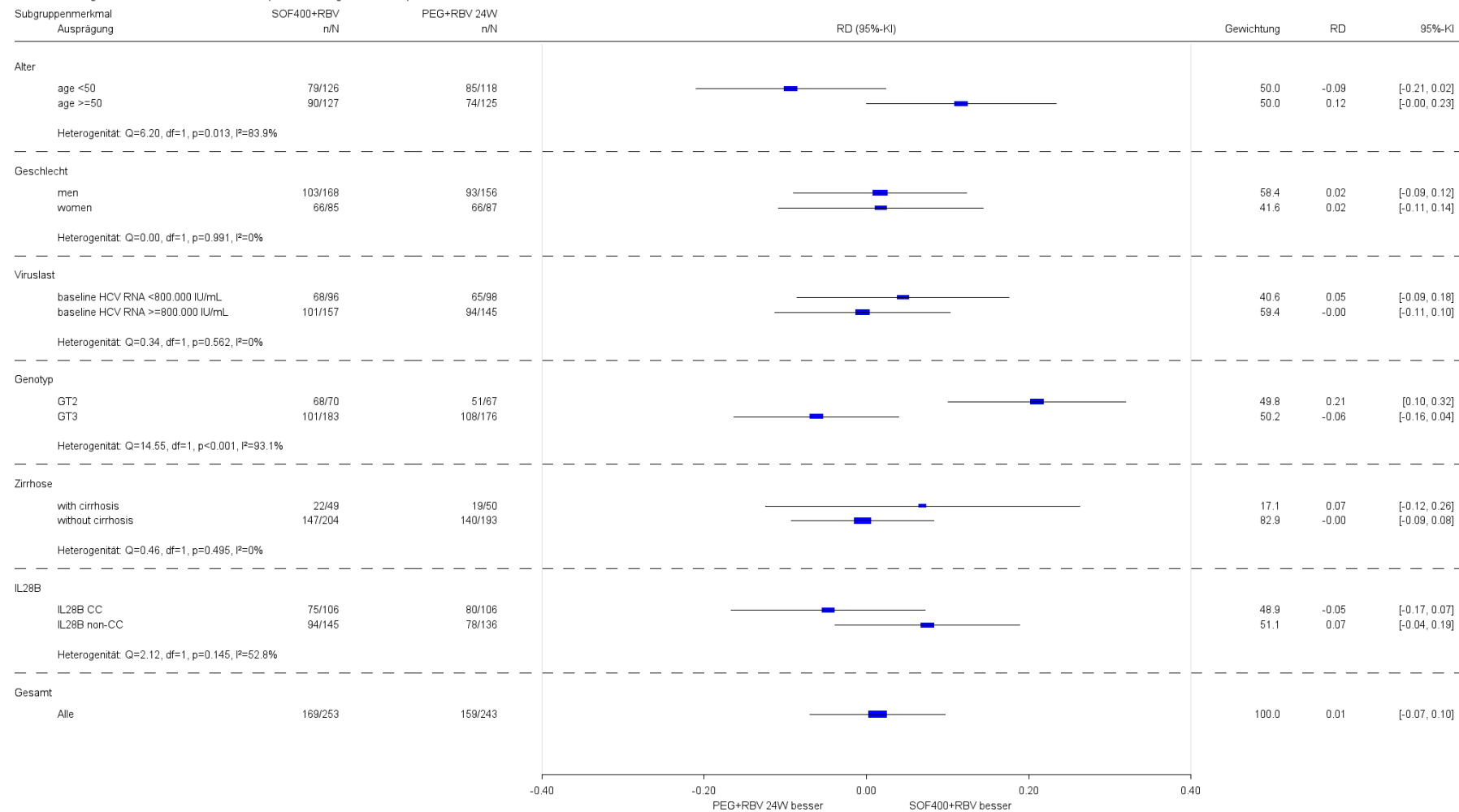


Abbildung 4-10: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (ARR) für den Endpunkt SVR24 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION

Subgruppenergebnisse für die Studie FISSION

In der Tabelle 4-53 sind die Ergebnisse zu den einzelnen Subgruppen vollständig dargestellt. Im Folgenden werden die Ergebnisse bezüglich der RR näher erläutert.

In der Subgruppenanalyse zum Endpunkt SVR24 zeigt sich ein Vorteil für die 12-wöchige Kombinationstherapie mit SOF/RBV gegenüber der 24-wöchigen Kombinationstherapie mit PEG/RBV bei Patienten am deutlichsten im Hinblick auf den Genotyp (GT 2). Im Hinblick auf das Alter scheint ein Vorteil für die Altersgruppe ab 50-Jahren möglich. Hinweise auf eine mögliche Effektmodifikation ergaben sich hinsichtlich des IL28B-Genotyps in Richtung eines Vorteils für Patienten mit non-CC-Genotyp bei Behandlung mit SOF/RBV. In Bezug auf den Zirrhosestatus fand sich kein Hinweis auf Effektmodifikation. Wegen der geringen Anzahl von Patienten in der Subgruppe der Patienten mit Zirrhose kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse lediglich gefolgert werden, dass eine Modifikation nicht auszuschließen ist. Auch die Richtung des Effekts ist nicht eindeutig zu erkennen.

Die Randomisierung für die Studie FISSION erfolgte stratifiziert für den HCV-GT, die Ausgangsviruslast (kategorisiert nach $< 6 \log_{10}$ IU/ml und $\geq 6 \log_{10}$ IU/ml) sowie nach dem Zirrhosestatus. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass die beobachteten Hinweise auf Subgruppenmodifikation im Hinblick auf Altersgruppe und IL28B-Genotyp durch eine ungleiche Verteilung der HCV-Genotypen in diesen Subgruppen beeinflusst wird.

Alter (<50, ≥50)

Im Hinblick auf die Altersgruppe ergibt sich eine signifikante Heterogenität ($I^2=83,5\%$). Da der p(Q)-Wert des Heterogenitätstests unter 0,05 liegt ($p=0,014$), kann dies als Beleg für eine Effektmodifikation gewertet werden (siehe Abbildung 4-8).

Es ergibt sich ein $RR=1,20$ (95%KI 1,00; 1,44) zugunsten der Kombinationsbehandlung mit SOF+RBV für die Subgruppe ab 50 Jahren. Bei der Patienten jünger als 50 Jahre weist das RR von 0,87 (95%KI: 0,73; 1,04) auf einen Vorteil der Vergleichstherapie PEG+RBV hin.

Geschlecht (Männer, Frauen)

Bei der Subgruppe Geschlecht ergibt sich keine signifikante Heterogenität ($I^2=0\%$). Da der p(Q)-Wert des Heterogenitätstests über 0,20 liegt ($p=0,968$), ist diese Subgruppe für eine Effektmodifikation nicht zu werten (siehe Abbildung 4-8).

Das RR von 1,03 (95%KI 0,86; 1,23) bei Männern bzw. von 1,02 (95%KI: 0,87; 1,21) bei Frauen lässt auf einen allenfalls geringen Vorteil der Behandlung mit SOF/RBV im Vergleich zu PEG/RBV schließen.

Genotyp (GT2, GT3)

Bezüglich des Genotyps ergibt sich eine signifikante Heterogenität ($I^2=91,5\%$). Da der p(Q)-Wert des Heterogenitätstests unter 0,05 liegt ($p<0,001$), ist dies als Beleg für eine Effektmodifikation durch den Genotyp zu werten (siehe Abbildung 4-8).

Das RR von 1,28 (95%KI 1,11; 1,47) weist deutlich auf den Vorteil der Kombinationsbehandlung mit SOF/RBV für GT 2-Patienten im Vergleich zu PEG/RBV hin. Bei GT 3-Patienten liegt das RR bei 0,90 (95%KI: 0,75; 1,07); das Ergebnis ist also nicht eindeutig.

Zirrhose (ja, nein)

Bezüglich des Zirrhosestatus ergibt sich keine signifikante Heterogenität ($I^2=0\%$). Da der p(Q)-Wert des Heterogenitätstests über 0,20 liegt ($p=0,470$), ist der Zirrhosestatus nicht als Effektmodifikator anzusehen (siehe Abbildung 4-8).

Das RR von 1,18 weist zwar numerisch auf einen möglichen Vorteil der Kombinationsbehandlung mit SOF/RBV für Patienten mit Zirrhose hin, doch zeigt das 95%KI (0,74; 1,89) Unsicherheiten für das Ergebnis. Bei der Subgruppe Patienten ohne Zirrhose kann aus der RR von 0,99 (95%KI: 0,88; 1,12) weder auf einen Vorteil der Kombination mit SOF/RBV noch der Vergleichstherapie PEG/RBV geschlossen werden.

Viruslast Baseline (<800.000 IU/ml, ≥ 800.000 IU/ml)

Bezüglich der Ausgangsviruslast in der hier vorgenommenen Kategorisierung ergibt sich keine signifikante Heterogenität ($I^2=0\%$). Da der p(Q)-Wert des Heterogenitätstests über 0,20 liegt ($p=0,570$), die Ausgangsviruslast nicht als Effektmodifikator anzusehen (siehe Abbildung 4-8).

Mit einer RR von 1,07 (95%KI 0,88; 1,29) für Patienten mit einer Ausgangsviruslast <800.000 IU/ml und einer RR von 0,99 (95%KI: 0,84; 1,17) für Patienten mit einer Ausgangsviruslast ≥ 800.000 IU/ml ergibt sich kein Hinweis auf einen Vorteil für eine der beiden Therapien (SOF/RBV vs. PEG/RBV).

IL28B (CC, nicht-CC)

Bezüglich des IL28B-Genotyps fand sich eine signifikante Heterogenität ($I^2=55,4\%$). Da der p(Q)-Wert des Heterogenitätstests unter 0,2 liegt ($p<0,134$), ergibt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation (siehe Abbildung 4-8).

Das RR von 1,13 (95%KI 0,94; 1,36) weist auf einen Vorteil zugunsten der Kombinationsbehandlung mit SOF/RBV bei Patienten mit dem IL28B-Genotyp non-CC hin. Bei der Subgruppe der Patienten mit dem IL28B-Genotyp CC deutet das RR von 0,94 (95%KI: 0,80; 1,10) auf einen geringen Vorteil Vergleichstherapie PEG/RBV hin.

4.3.1.3.4.2 Subgruppenergebnisse für den Endpunkte UE

Wie im Abschnitt 4.2.5.5 ausgeführt, werden in Bezug auf UE-Endpunkte nicht alle Bestandteile des Endpunkts bei den Subgruppenanalysen berücksichtigt, sondern nur folgende ausgewählte UE-Endpunkte:

- UE gesamt
- SUE
- Abbruch wegen UE
- Anämie
- Psychiatrische Ereignisse
- Exanthem

Diese Vorgehensweise wird wie folgt begründet: Für den Endpunkt UE wurden a priori keine zu berücksichtigende Subgruppen festgelegt. Die für das Dossier durchzuführenden Subgruppenanalysen wurden daher auf die oben genannten wesentlichen UE-Endpunkte beschränkt. Es handelt sich dabei um solche Endpunkte, die aufgrund der Definition (SUE, Abbruch, Anämie) weitgehend verzerrungsfrei bestimmt werden können. Für den Endpunkt „UE, die zum Tode führen“ wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt, weil in den beiden RCT lediglich ein einziger Todesfall auftrat. Auch therapiebedingte SUE betrafen je Studie nur einen Patienten. Von den UE von besonderem Interesse wurden solche berücksichtigt, die sich nach bisherigen Erfahrungen mit der dualen Therapie (Peginterferon/Ribavirin bzw. Triple-Therapie mit Proteasehemmern) als besonders problematisch erwiesen haben. Daher wurden für die UE-Endpunkte psychiatrische Ereignisse und Exanthem Subgruppenanalysen durchgeführt.

Studie POSITRON

Im Folgenden sind die Ergebnisse für die einzelnen Subgruppen in der Tabelle 4-54 bis Tabelle 4-59 sowie die Ergebnisse der Heterogenitätstests anhand der Forest-Plots in der Abbildung 4-11 bis Abbildung 4-28 zusammenfassend dargestellt

.

Tabelle 4-54: Subgruppenanalysen für den Endpunkt UE insgesamt– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON

Subgruppenmerkmal	Gruppe 1: SOF400+RBV 12W			Gruppe 2: Placebo			Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
	N	n	n (%)	N	n	n (%)	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
Alter <50	72	62	86,1	20	15	75,0	1,15 [0,88;1,50]	2,07 [0,61;6,95]	0,11 [-0,09;0,32]
Alter >=50	135	123	91,1	51	40	78,4	1,16 [1,00;1,35]	2,82 [1,15;6,88]	0,13 [0,00;0,25]
Männer	117	99	84,6	34	27	79,4	1,07 [0,88;1,29]	1,43 [0,54;3,77]	0,05 [-0,10;0,20]
Frauen	90	86	95,6	37	28	75,7	1,26 [1,05;1,52]	6,91 [1,97;24,18]	0,20 [0,05;0,34]
Zirrhose	31	30	96,8	13	9	69,2	1,40 [0,97;2,02]	13,33 [1,32;134,93]	0,28 [0,02;0,53]
Keine Zirrhose	176	155	88,1	58	46	79,3	1,11 [0,96;1,28]	1,93 [0,88;4,21]	0,09 [-0,03;0,20]

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

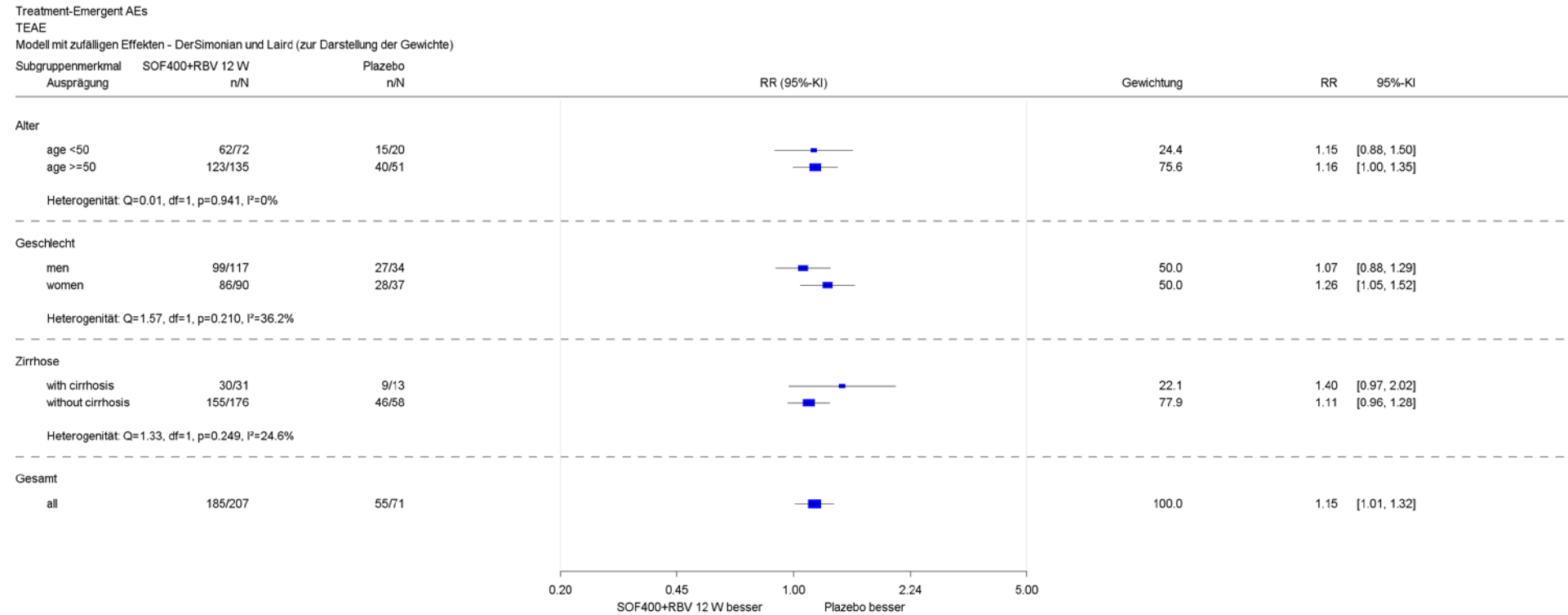


Abbildung 4-11: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (RR) für den Endpunkt UE insgesamt– mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON

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

Treatment-Emergent AEs

TEAE

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

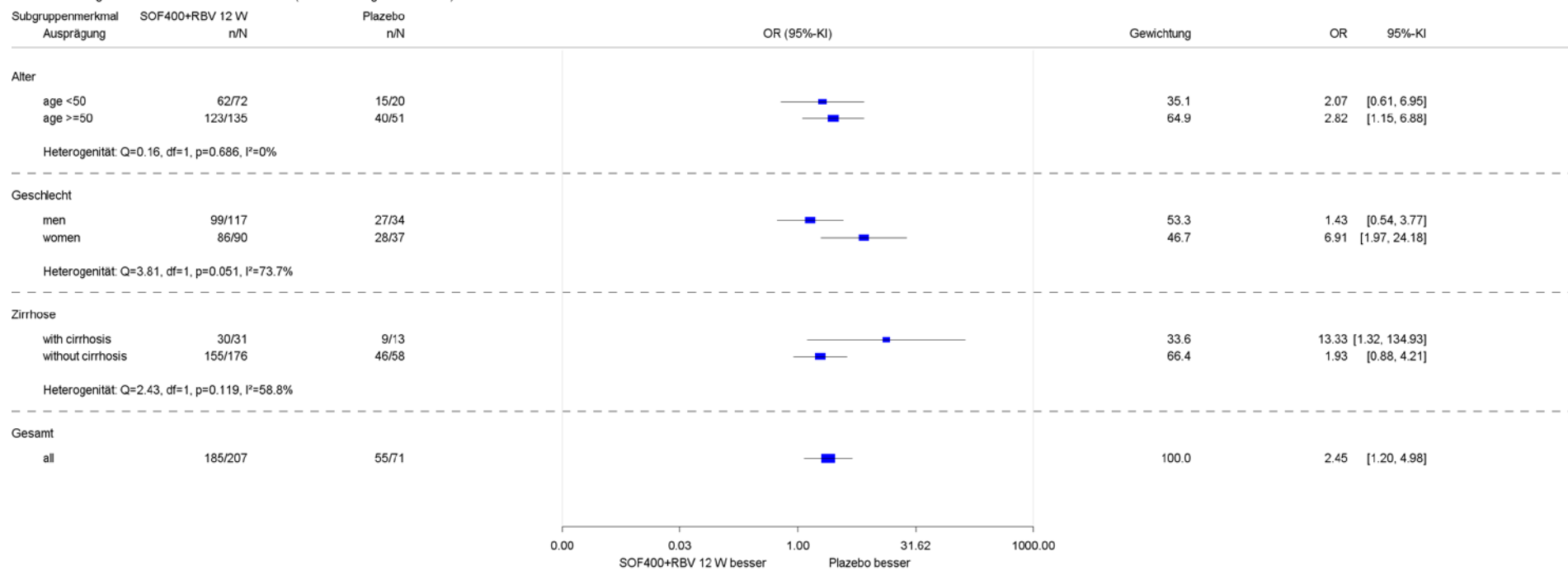


Abbildung 4-12: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (OR) für den Endpunkt UE insgesamt– mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON

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

Treatment-Emergent AEs

TEAE

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

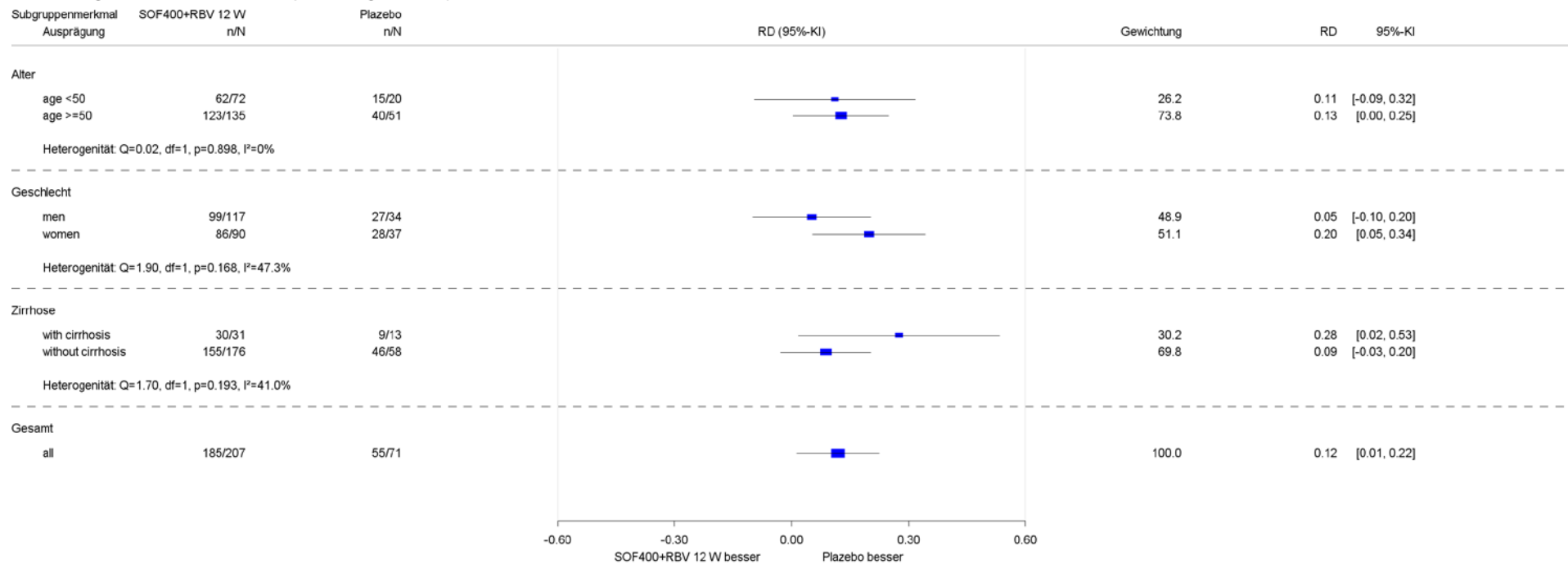


Abbildung 4-13: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (ARR) für den Endpunkt UE insgesamt– mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON

Tabelle 4-55: Subgruppenanalysen für den Endpunkt SUE insgesamt – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON

Subgruppenmerkmale	Gruppe 1: SOF400+RBV 12W			Gruppe 2: Placebo			Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
	N	n	n (%)	N	n	n (%)	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
Alter <50	72	4	5,6	20	1	5,0	1,11 [0,13;9,39]	1,12 [0,12;10,60]	0,01 [-0,10;0,11]
Alter >=50	135	7	5,2	51	1	2,0	2,64 [0,33;20,96]	2,73 [0,33;22,79]	0,03 [-0,02;0,09]
Männer	117	7	6,0	34	1	2,9	2,03 [0,26;15,96]	2,10 [0,25;17,69]	0,03 [-0,04;0,10]
Frauen	90	4	4,4	37	1	2,7	1,64 [0,19;14,23]	1,67 [0,18;15,50]	0,02 [-0,05;0,08]
Zirrhose	31	2	6,5	13	1	7,7	0,84 [0,08;8,46]	0,83 [0,07;10,01]	-0,01 [-0,18;0,16]
Keine Zirrhose	176	9	5,1	58	1	1,7	2,97 [0,38;22,91]	3,07 [0,38;24,78]	0,03 [-0,01;0,08]

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

Treatment-Emergent Serious AEs

TESAE

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

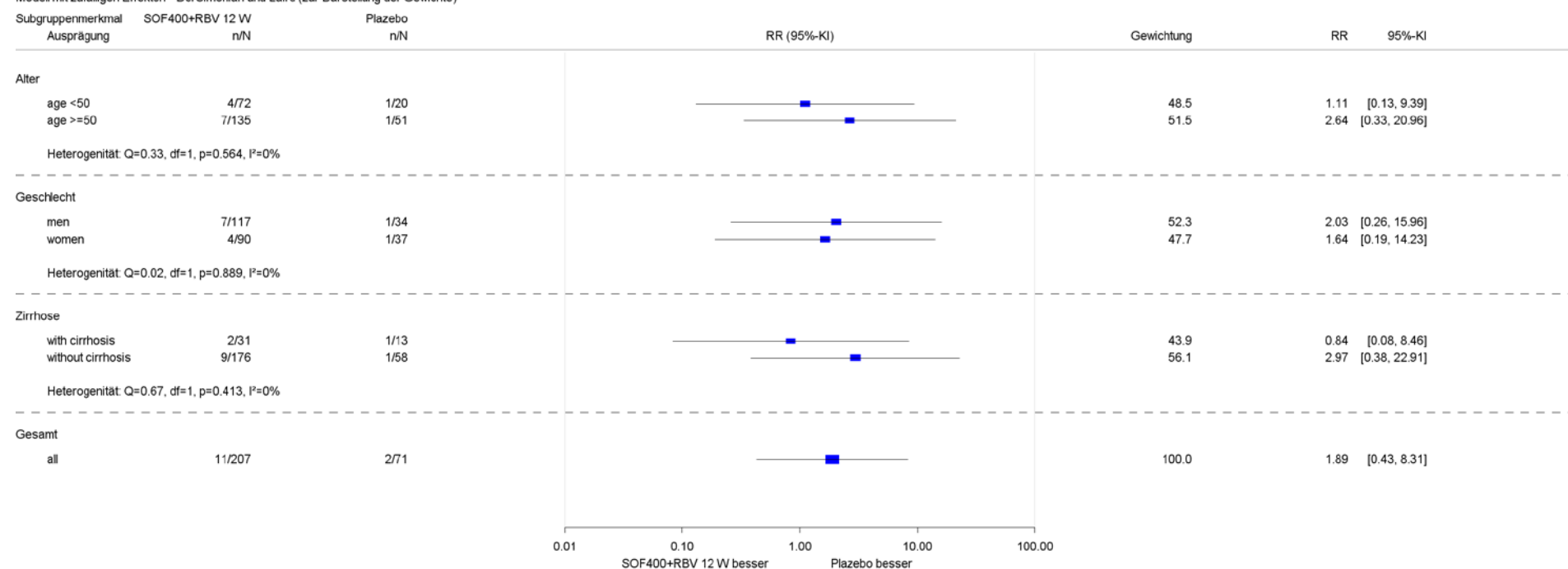


Abbildung 4-14: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (RR) für den Endpunkt SUE insgesamt – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON

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

Treatment-Emergent Serious AEs

TESAE

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

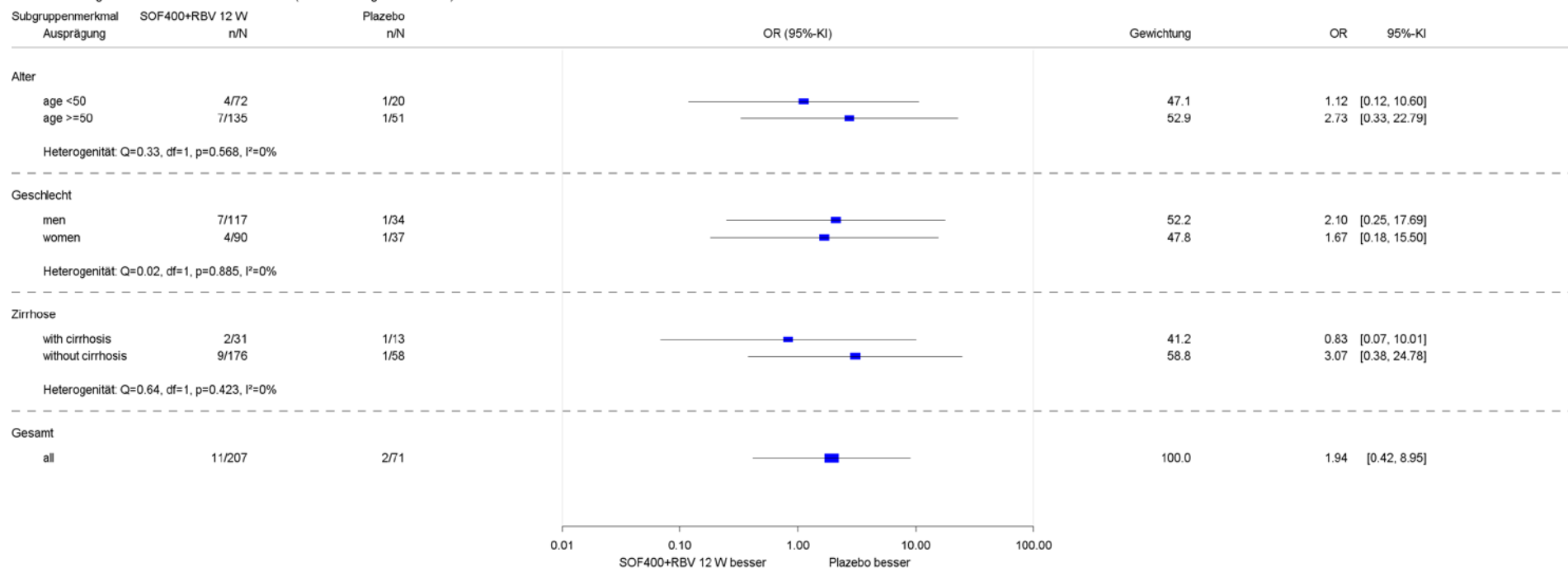


Abbildung 4-15: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (OR) für den Endpunkt SUE – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON

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

Treatment-Emergent Serious AEs

TESAE

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

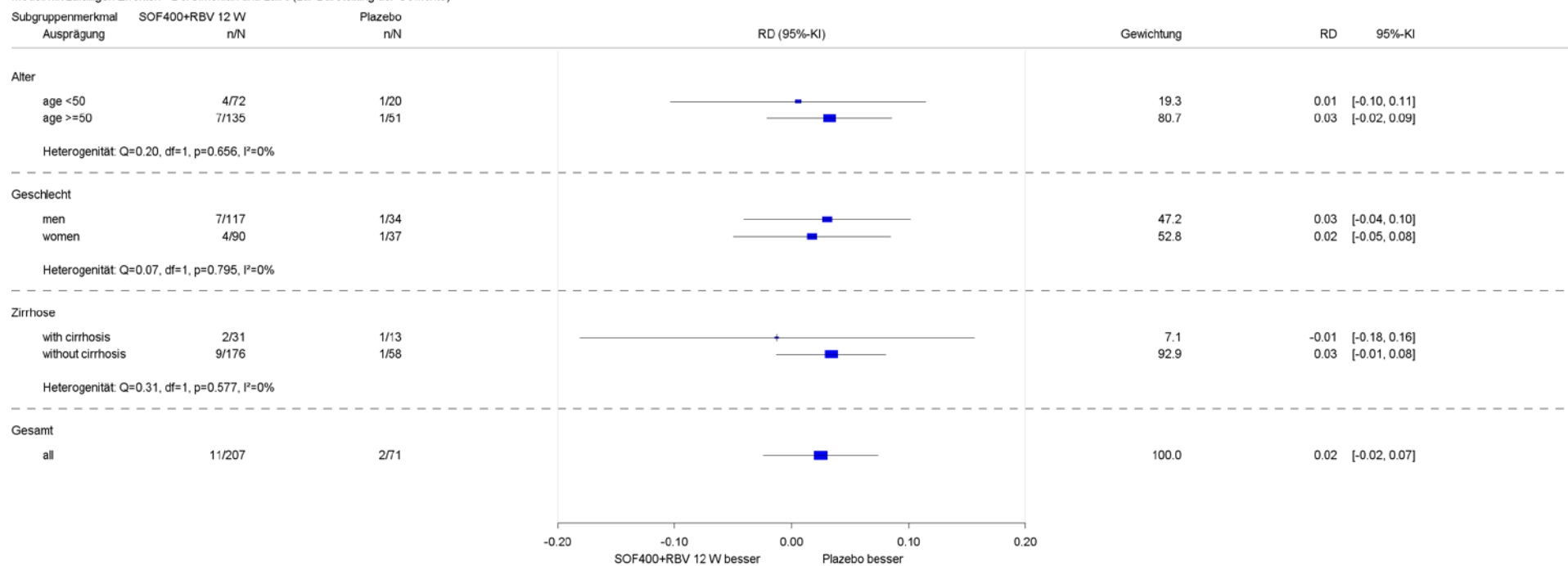


Abbildung 4-16: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (ARR) für den Endpunkt SUE insgesamt – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON

Tabelle 4-56: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie PO-SITRON

Subgruppenmerkmale	Gruppe 1: SOF400+RBV 12W			Gruppe 2: Placebo			Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
	N	n	n (%)	N	n	n (%)	RR* [95%KI]	OR* [95%KI]	ARR [95%KI]
Alter <50	72	1	1,4	20	0	0,0	0,83 [0,04;19,68]	0,83 [0,03;21,18]	0,00 [-0,08;0,07]
Alter >=50	135	4	3,0	51	3	5,9	0,50 [0,12;2,17]	0,49 [0,11;2,26]	-0,03 [-0,10;0,04]
Männer	117	3	2,6	34	3	8,8	0,29 [0,06;1,37]	0,27 [0,05;1,41]	-0,06 [-0,16;0,04]
Frauen	90	2	2,2	37	0	0,0	2,06 [0,10;41,79]	2,09 [0,10;44,52]	0,01 [-0,04;0,06]
Zirrhose	31	2	6,5	13	1	7,7	0,84 [0,08;8,46]	0,83 [0,07;10,01]	-0,01 [-0,18;0,16]
Keine Zirrhose	176	3	1,7	58	2	3,4	0,49 [0,08;2,89]	0,49 [0,08;2,98]	-0,02 [-0,07;0,03]
* Wenn in einer Subgruppe in einem Studienarm das Ereignis von keinem Patienten erreicht wurde, wurden zur Berechnung von RR und ARR in jedem Studienarm jeweils 0,5 Fälle ergänzt für Patienten die das Ereignis erreichten und Patienten, die das Ereignis nicht erreichten. Dadurch erhöht sich die Anzahl der Patienten in der Studie insgesamt um n = 2.									

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

Discontinuations due to AEs

DiscAE

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

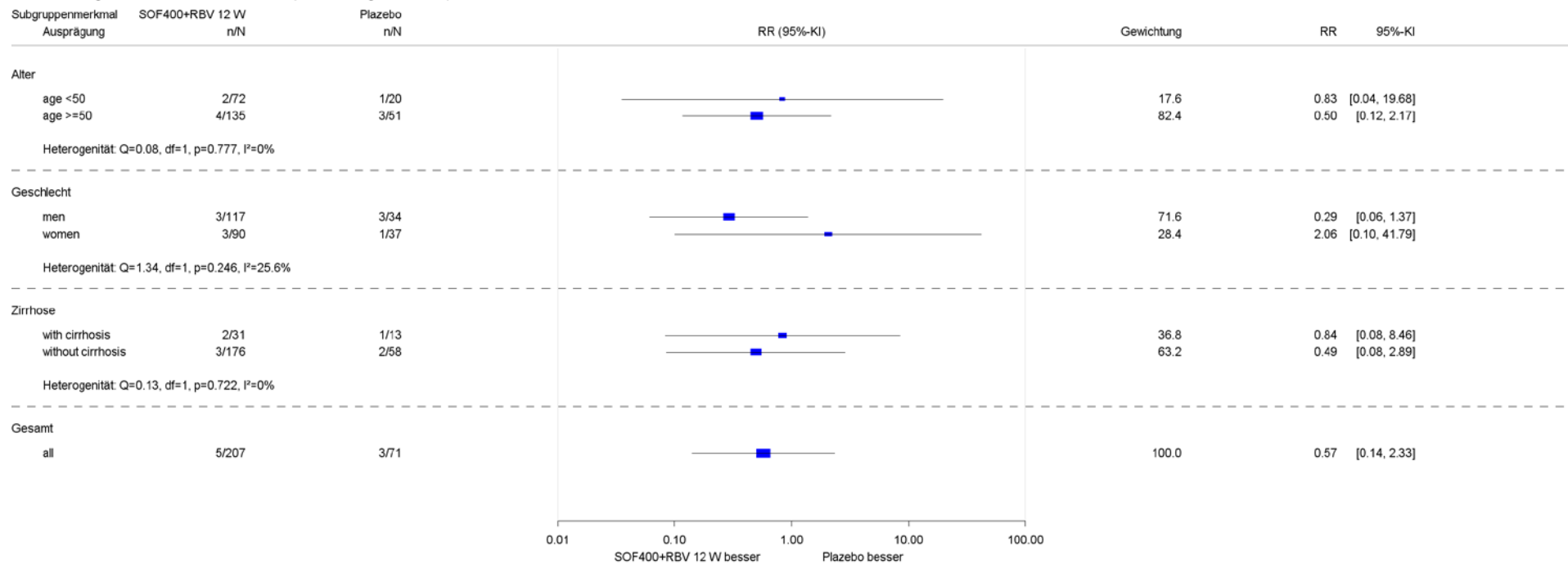


Abbildung 4-17: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (RR) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON

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

Discontinuations due to AEs

DiscAE

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

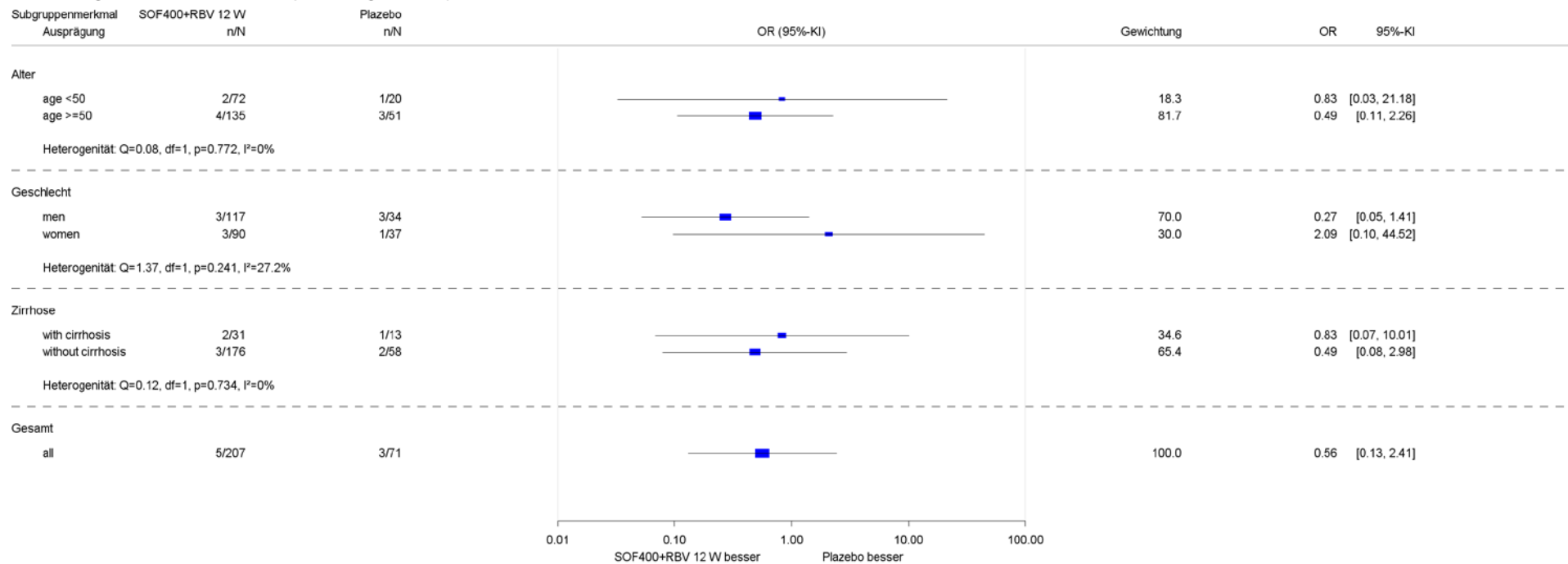


Abbildung 4-18: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (OR) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON

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

Discontinuations due to AEs

DiscAE

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

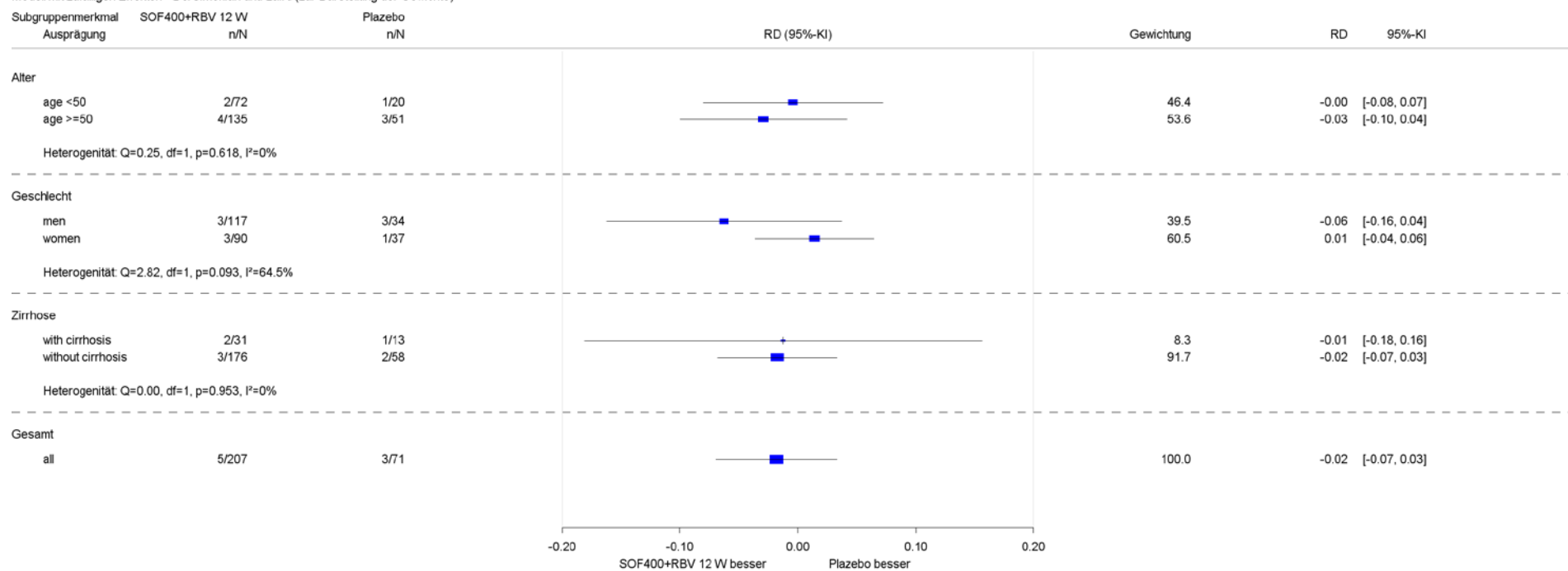


Abbildung 4-19: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (ARR) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON

Tabelle 4-57: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anämie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON

Subgruppenmerkmale	Gruppe 1: SOF400+RBV 12W			Gruppe 2: Placebo			Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
	N	n	n (%)	N	n	n (%)	RR* [95%KI]	OR* [95%KI]	ARR [95%KI]
Alter <50	72	5	6,9	20	0	0,0	3,06 [0,18;52,95]	3,23 [0,17;60,94]	0,05 [-0,04;0,14]
Alter >=50	135	22	16,3	51	0	0,0	17,00 [1,05;275,08]	20,20 [1,20;339,58]	0,16 [0,09;0,23]
Männer	117	8	6,8	34	0	0,0	4,94 [0,29;83,42]	5,25 [0,30;93,35]	0,06 [0,00;0,12]
Frauen	90	19	21,1	37	0	0,0	16,03 [0,99;258,67]	20,19 [1,19;344,02]	0,20 [0,11;0,30]
Zirrhose	31	4	12,9	13	0	0,0	3,77 [0,22;65,19]	4,25 [0,21;85,11]	0,11 [-0,06;0,27]
Keine Zirrhose	176	23	13,1	58	0	0,0	15,49 [0,96;251,01]	17,72 [1,06;296,57]	0,12 [0,07;0,18]
* Da in der Placebogruppe kein Patient den Endpunkt SVR erreichte, wurden zur Berechnung von RR und ARR in jedem Studienarm jeweils 0,5 Fälle ergänzt für Patienten die das Ereignis erreichten und Patienten, die das Ereignis nicht erreichten. Dadurch erhöht sich die Anzahl der Patienten in der Studie insgesamt um n = 2.									

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

AE: Anemia

AE_Anaem

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

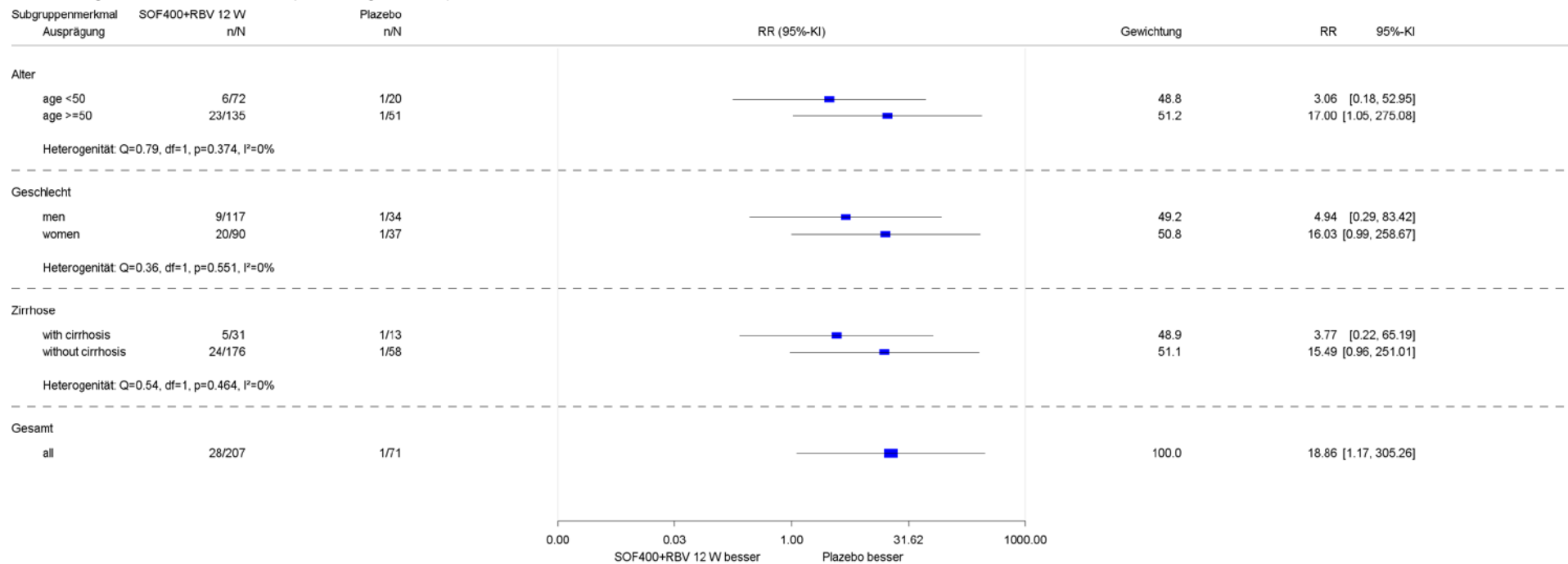


Abbildung 4-20: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (RR) für den Endpunkt Anämie – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie PO-SITRON

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

AE: Anemia

AE_Anaem

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

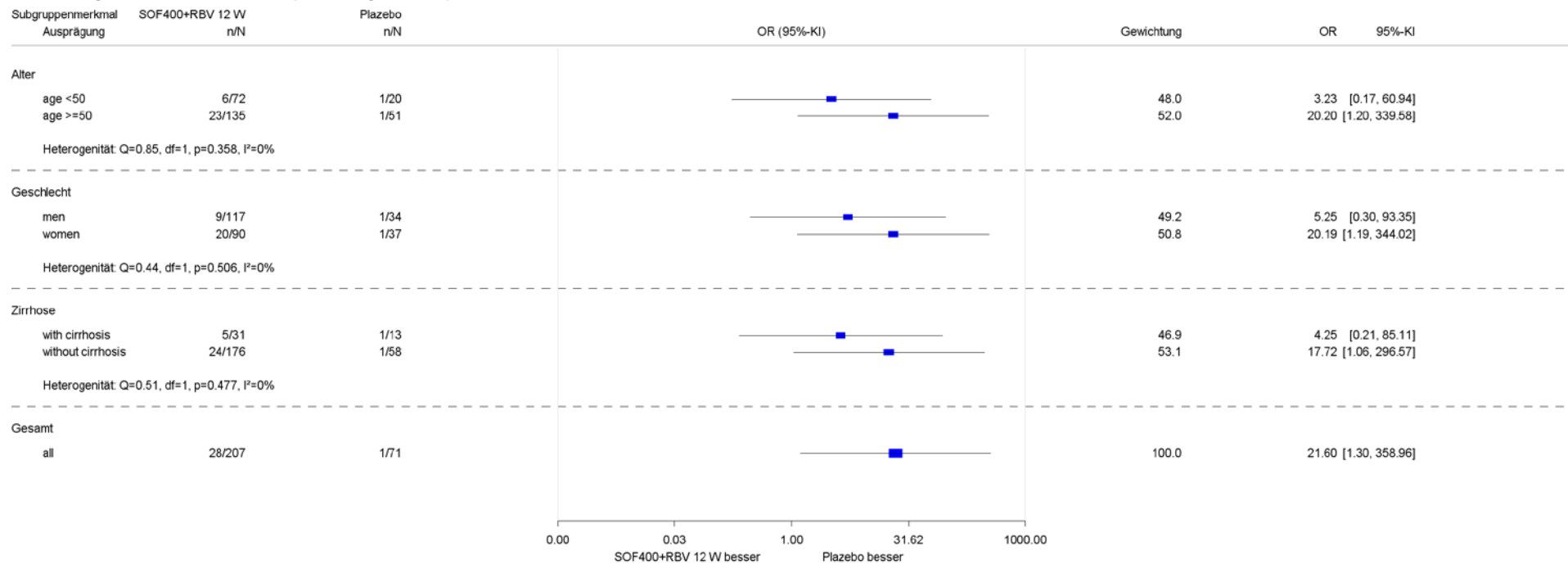


Abbildung 4-21: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (OR) für den Endpunkt Anämie – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie PO-SITRON

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

AE: Anemia

AE_Anaem

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

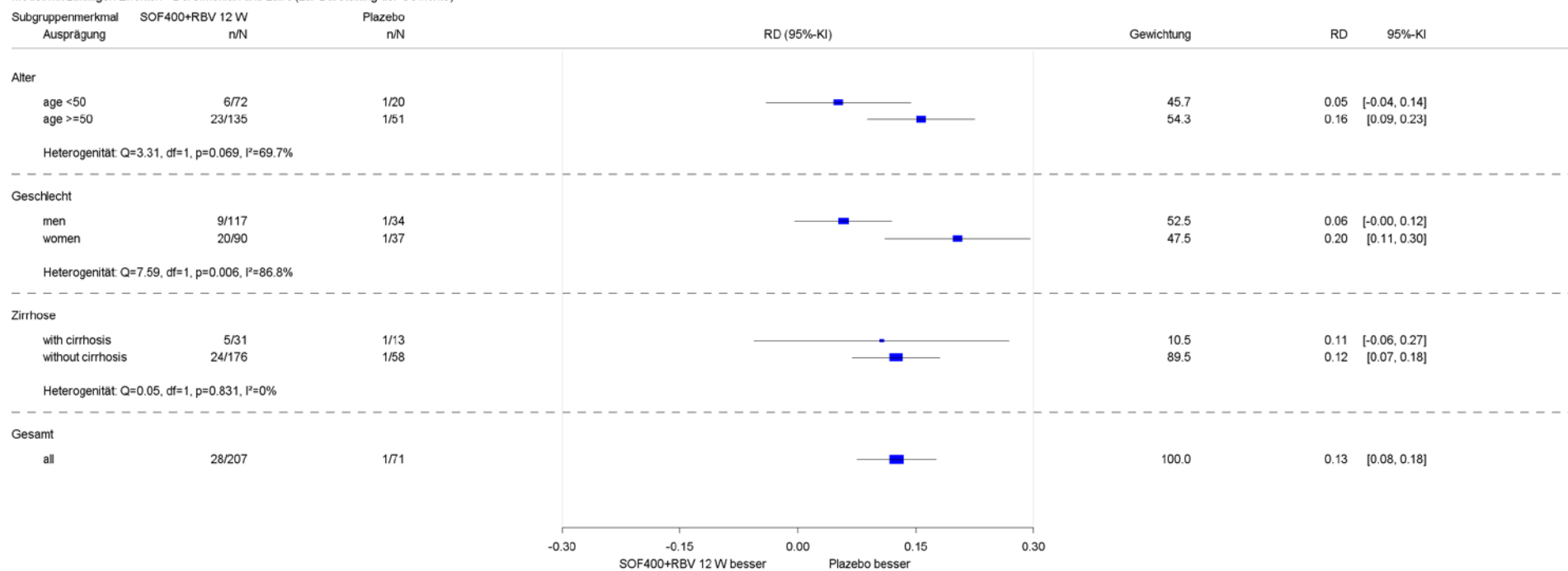


Abbildung 4-22: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (ARR) für den Endpunkt Anämie – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON

Tabelle 4-58: Subgruppenanalysen für den Endpunkt psychiatrische Ereignisse – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON

Subgruppenmerkmale	Gruppe 1: SOF400+RBV 12W			Gruppe 2: Placebo			Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
	N	n	n (%)	N	n	n (%)	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
Alter <50	72	25	34,7	20	5	25,0	1,39 [0,61;3,16]	1,60 [0,52;4,90]	0,10 [-0,12;0,32]
Alter >=50	135	41	30,4	51	4	7,8	3,87 [1,46;10,26]	5,13 [1,73;15,16]	0,23 [0,12;0,33]
Männer	117	34	29,1	34	3	8,8	3,29 [1,08;10,06]	4,23 [1,21;14,78]	0,20 [0,08;0,33]
Frauen	90	32	35,6	37	6	16,2	2,19 [1,00;4,80]	2,85 [1,08;7,56]	0,19 [0,04;0,35]
Zirrhose	31	12	38,7	13	1	7,7	5,03 [0,73;34,83]	7,58 [0,87;66,00]	0,31 [0,09;0,53]
Keine Zirrhose	176	54	30,7	58	8	13,8	2,22 [1,13;4,39]	2,77 [1,23;6,23]	0,17 [0,06;0,28]

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

AE: Psychiatric Disorders

AE_Psych

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

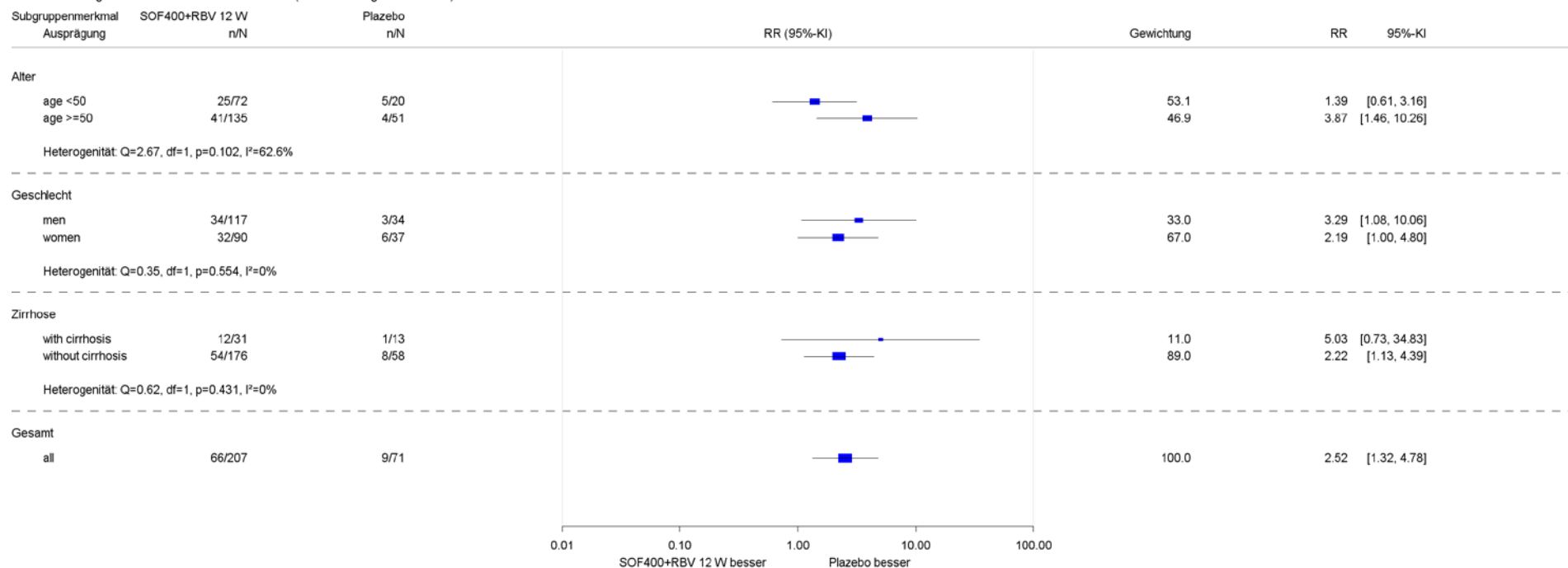


Abbildung 4-23: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (RR) für den Endpunkt psychiatrische Ereignisse – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON

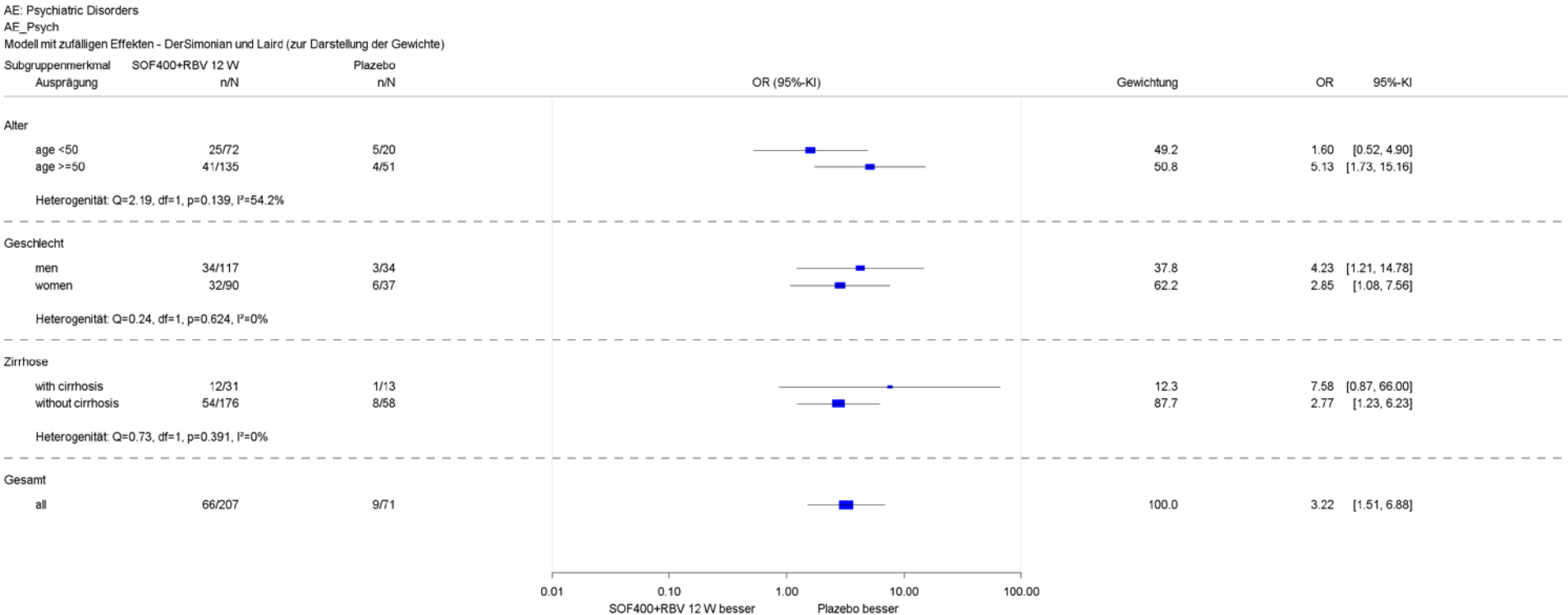


Abbildung 4-24: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (OR) für den Endpunkt psychiatrische Ereignisse – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON

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

AE: Psychiatric Disorders

AE_Psych

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

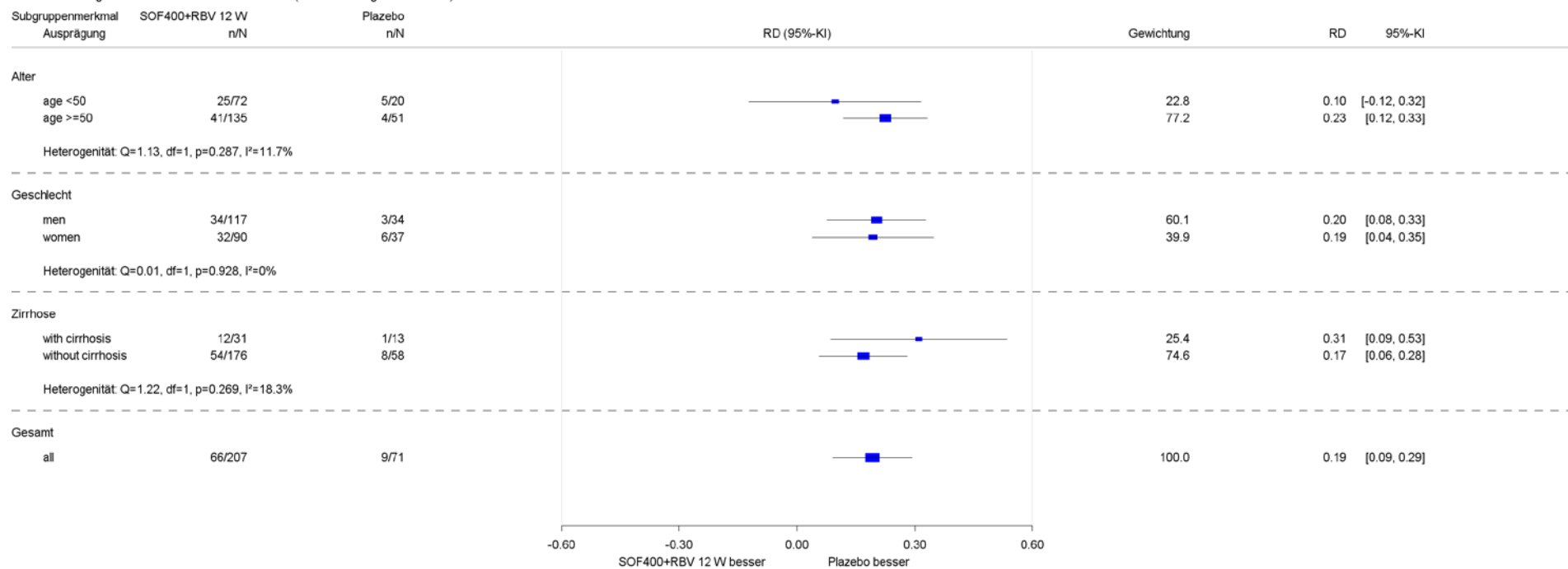


Abbildung 4-25: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (ARR) für den Endpunkt psychiatrische Ereignisse – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON

Tabelle 4-59: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Exanthem (*rash*) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON

Subgruppenmerkmale	Gruppe 1: SOF400+RBV 12W			Gruppe 2: Placebo			Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
	N	n	n (%)	N	n	n (%)	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
Alter <50	72	6	8,3	20	2	10,0	0,83 [0,18;3,82]	0,82 [0,15;4,40]	-0,02 [-0,16;0,13]
Alter >=50	135	17	12,6	51	8	15,7	0,80 [0,37;1,74]	0,77 [0,31;1,92]	-0,03 [-0,15;0,08]
Männer	117	8	6,8	34	3	8,8	0,77 [0,22;2,76]	0,76 [0,19;3,03]	-0,02 [-0,13;0,09]
Frauen	90	15	16,7	37	7	18,9	0,88 [0,39;1,98]	0,86 [0,32;2,31]	-0,02 [-0,17;0,13]
Zirrhose	31	5	16,1	13	3	23,1	0,70 [0,20;2,50]	0,64 [0,13;3,20]	-0,07 [-0,33;0,19]
Keine Zirrhose	176	18	10,2	58	7	12,1	0,85 [0,37;1,93]	0,83 [0,33;2,10]	-0,02 [-0,11;0,08]

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

AE: Rash

AE_Rash

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

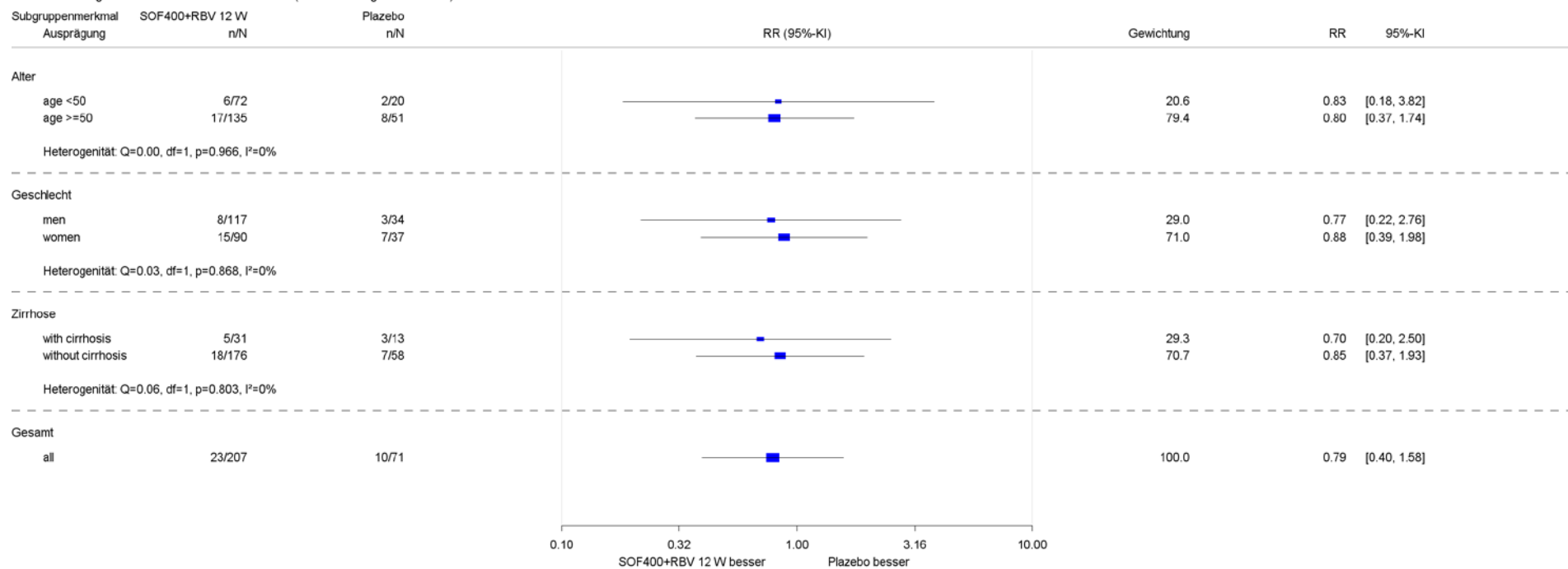


Abbildung 4-26: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (RR) für den Endpunkt Exanthem (rash) – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON

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

AE: Rash

AE_Rash

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

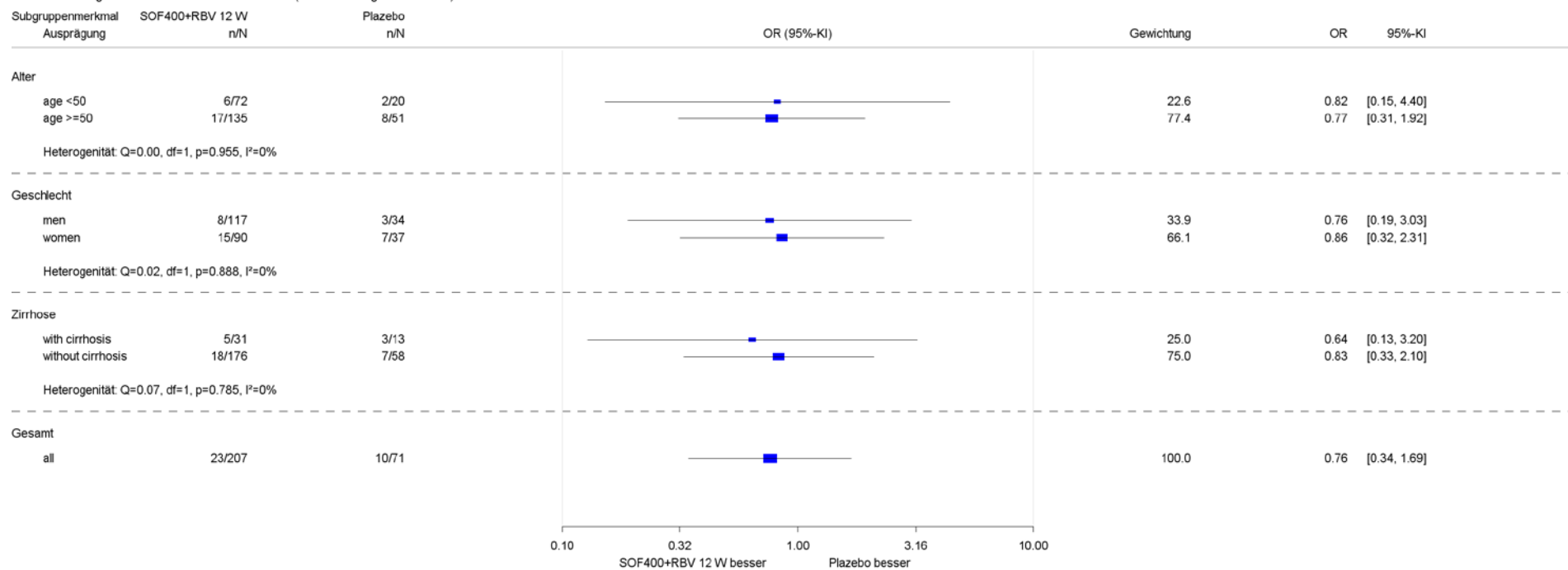


Abbildung 4-27: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (OR) für den Endpunkt Exanthem (rash) – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON

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

AE: Rash

AE_Rash

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

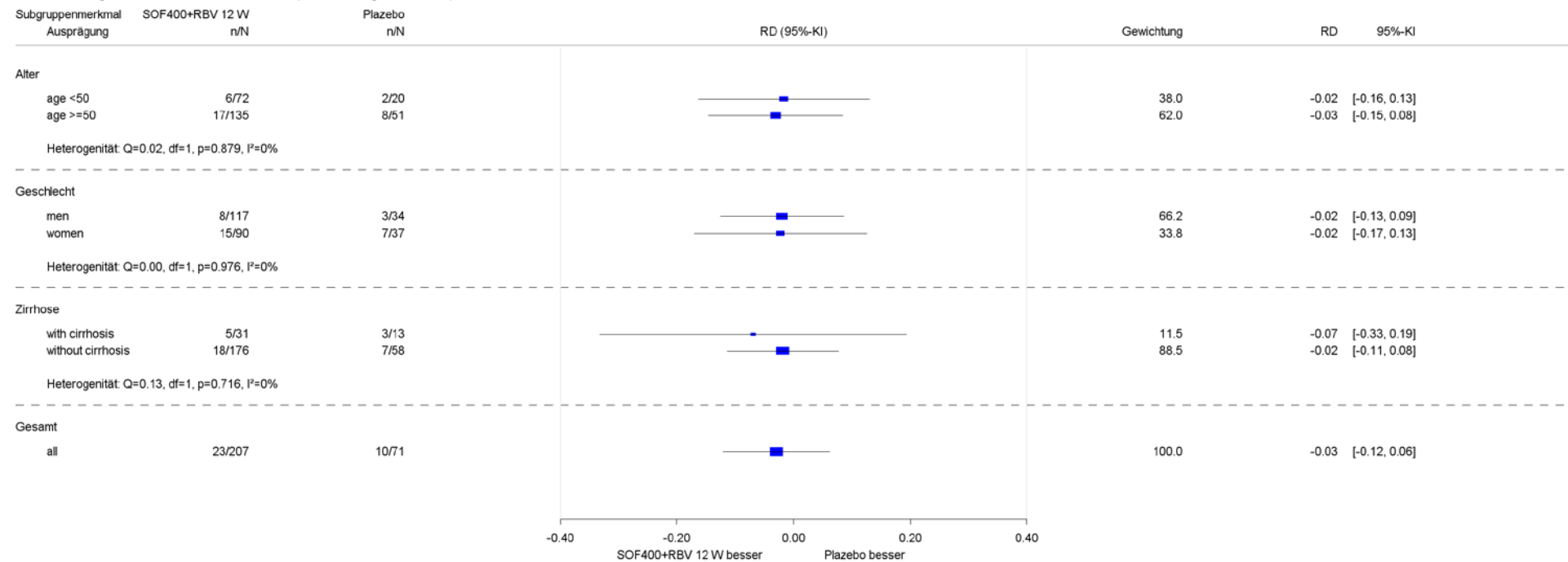


Abbildung 4-28: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (ARR) für den Endpunkt Exanthem (rash) – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie POSITRON

Zusammenfassung der Subgruppenanalysen der Studie POSITRON für die Endpunkte zu UEs

Im Folgenden werden die Subgruppenanalysen im Hinblick auf die RR-Werte zusammengefasst, die in den jeweiligen Forest-Plots (s.o.) dargestellt sind.

UE insgesamt

Unter der Therapie mit SOF/RBV treten UE insgesamt häufiger auf als unter Placebo. Dieses Ergebnis bestätigt sich auch für die Subgruppen, wenn auch die Unterschiede zu Placebo in einigen Subgruppen (insbesondere Männer und Patienten unter 50 Jahren) teilweise weniger deutlich ausfallen

Für keine der Subgruppen ergibt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation, da alle p-Werte der Q-Statistik=X, p=Y über 0,20 liegen.

SUE insgesamt

Schwerwiegende UE treten insgesamt im Placebo-Arm seltener auf (RR für SOF/RBV vs. Placebo = 1,89). Allerdings ist die Anzahl der Ereignisse gering, so dass sich bereits für die gesamte Population ein breites 95%KI von 0,43 bis 8,31 ergibt.

Die Betrachtung der Subgruppen ergibt auch für keine der Subgruppen, dass SUE unter SOF/RBV im Vergleich zu Placebo eindeutig häufiger oder seltener auftreten.

Für keine der Subgruppen ergibt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation, da alle p-Werte der Q-Statistik=X, p=Y über 0,20 liegen.

Abbruch wegen UE

Ein Abbruch wegen UE war unter SOF/RBV numerisch seltener zu beobachten als unter Placebo (RR = 0,57). Das 95%KI lässt jedoch keine Aussage darüber zu, ob tatsächlich ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen besteht, da dieses Ereignis in beiden Armen selten auftrat.

Auch bei Betrachtung der Subgruppen findet sich für keine der Subgruppen ein wesentlich anderes Ergebnis.

Für keine der Subgruppen ergibt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation, da alle p-Werte der Q-Statistik=X, p=Y über 0,20 liegen.

Anämie

In Bezug auf die gesamte Population der beiden Studienarme trat eine Anämie unter SOF/RBV häufiger auf als unter Placebo (RR = 18,86; 95%KI 1,17; 305,26). Dieses Ergebnis findet sich auch für alle Subgruppen, wenn auch aufgrund der geringeren Fallzahl die Unterschiede teilweise weniger eindeutig sind als für die Gesamtpopulationen.

Für keine der Subgruppen ergibt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation, da alle p-Werte der Q-Statistik=X, p=Y über 0,20 liegen.

Psychiatrische Ereignisse

Psychiatrische Ereignisse sind unter SOF/RBV deutlich häufiger als unter Placebo. Für die Gesamtpopulation resultiert dies in einem RR von 2,52 (95%KI 1,32; 4,78). Dieses Ergebnis findet sich im Wesentlichen auch für alle betrachteten Subgruppen.

Für keine der Subgruppen ergibt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation, da alle p-Werte der Q-Statistik=X, p=Y über 0,20 liegen.

Exanthem (*rash*)

Exantheme traten unter SOF/RBV seltener auf als unter Placebo und für die Gesamtpopulation konnte ein RR von 0,79 ermittelt werden. Das 95%KI (0,40; 1,58) schließt allerdings ein gegenteiliges Ergebnis nicht aus. Zu einem identischen Befund führt die Betrachtung der Subgruppen.

Für keine der Subgruppen ergibt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation, da alle p-Werte der Q-Statistik=X, p=Y über 0,20 liegen.

Studie FISSION

Im Folgenden sind die Ergebnisse zu den Subgruppen der Studie FISSION in Tabelle 4-60 bis Tabelle 4-65 sowie die Ergebnisse der Heterogenitätstests anhand der Forest-Plot in Abbildung 4-29 bis Abbildung 4-46 zusammenfassend dargestellt.

.

Tabelle 4-60: Subgruppenanalysen für den Endpunkt UE insgesamt – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION

Subgruppenmerkmale	Gruppe 1: SOF400+RBV 12W			Gruppe 2: PEG + RBV 24W			Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
	N	n	n (%)	N	n	n (%)	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
Alter <50	127	110	0,87	118	113	0,96	0,90 [0,84;0,98]	0,29 [0,10;0,80]	-0,09 [-0,16;-0,02]
Alter ≥50	129	110	0,85	125	120	0,96	0,89 [0,82;0,96]	0,24 [0,09;0,67]	-0,11 [-0,18;-0,04]
Männer	171	145	0,85	156	149	0,96	0,89 [0,83;0,95]	0,26 [0,11;0,62]	-0,11 [-0,17;-0,04]
Frauen	85	75	0,88	87	84	0,97	0,91 [0,84;1,00]	0,27 [0,07;1,01]	-0,08 [-0,16;0,00]
Zirrhose	50	41	0,82	50	49	0,98	0,84 [0,73;0,96]	0,09 [0,01;0,76]	-0,16 [-0,27;-0,05]
Keine Zirrhose	206	179	0,87	193	184	0,95	0,91 [0,86;0,97]	0,32 [0,15;0,71]	-0,08 [-0,14;-0,03]

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

Treatment-Emergent AEs

TEAE

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

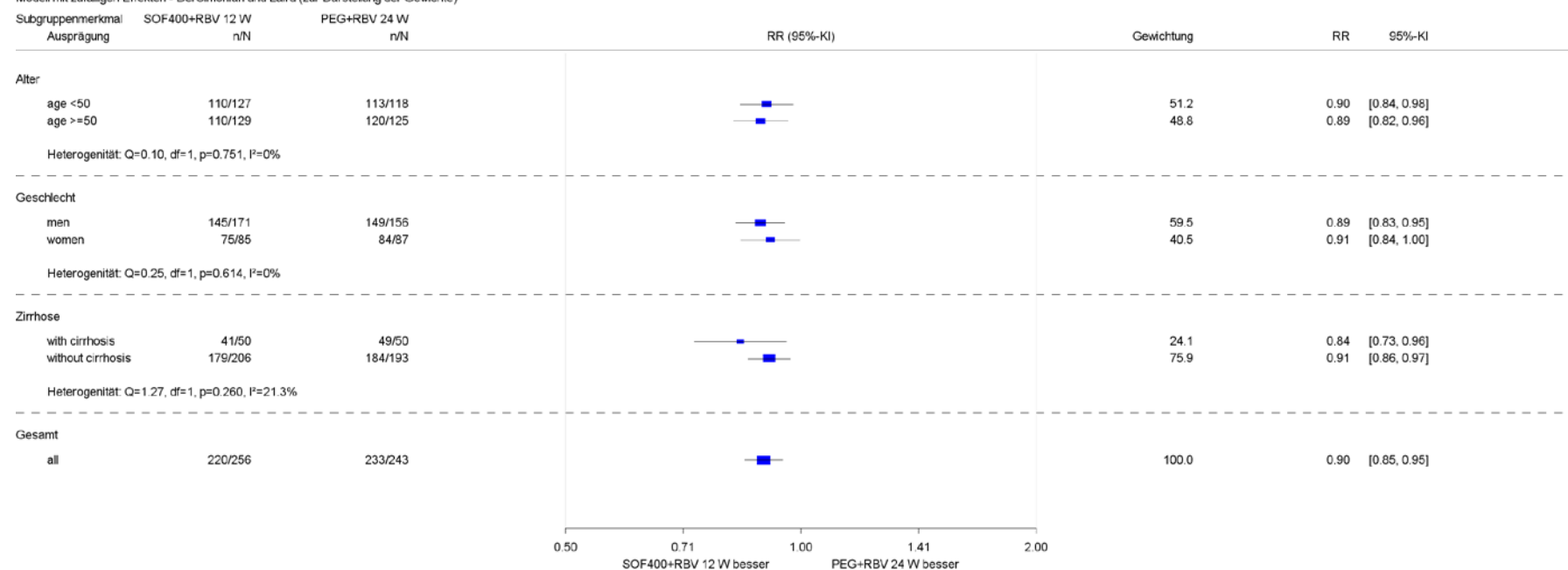


Abbildung 4-29: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (RR) für den Endpunkt UE insgesamt – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION

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

Treatment-Emergent AEs

TEAE

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

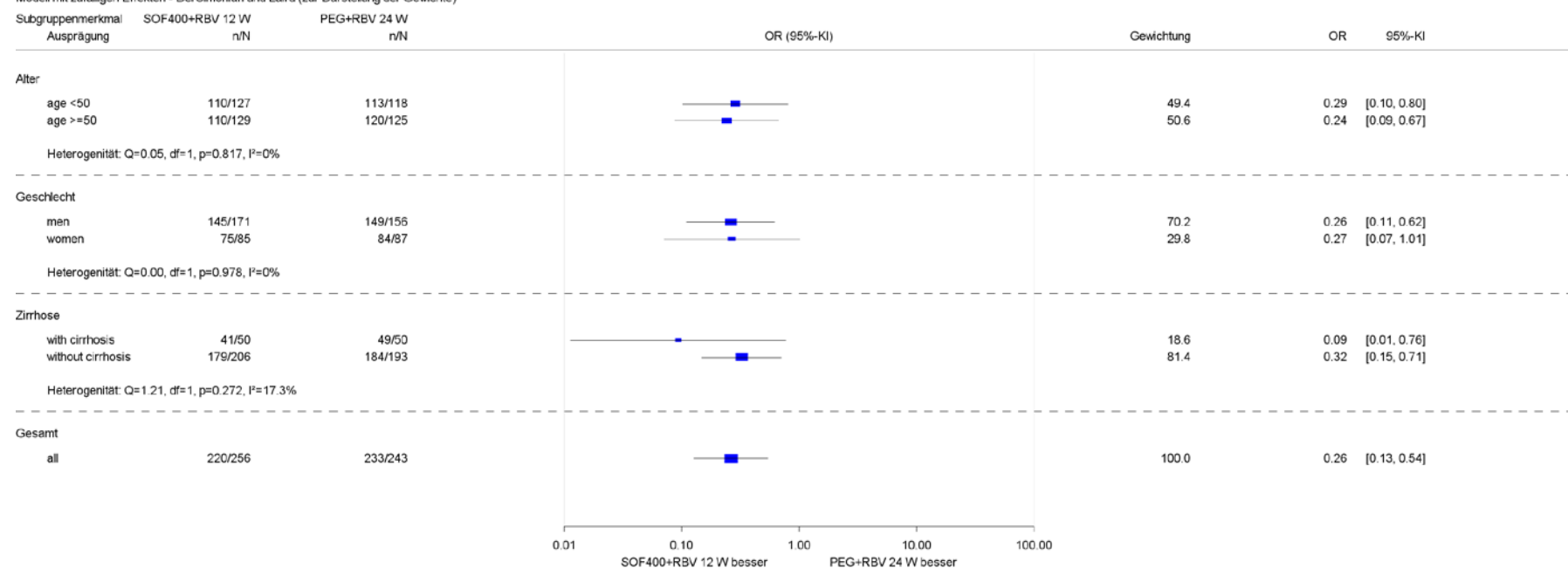


Abbildung 4-30: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (OR) für den Endpunkt UE insgesamt – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION

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

Treatment-Emergent AEs

TEAE

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

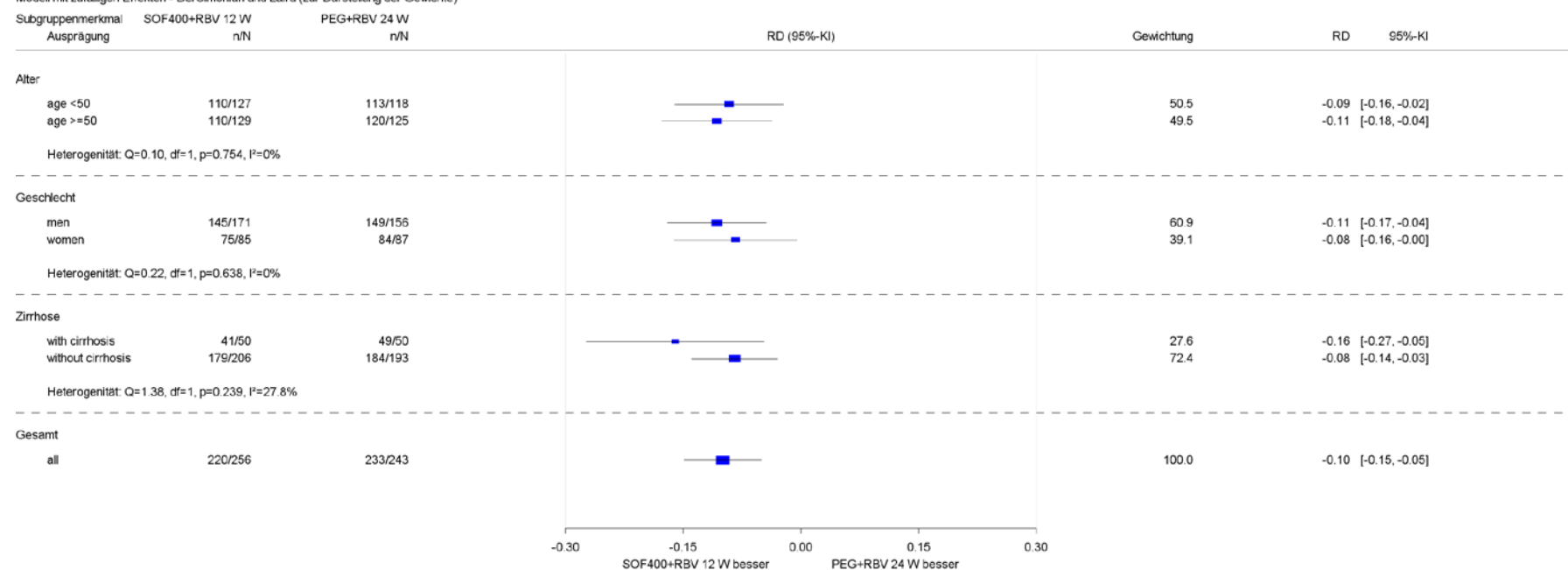


Abbildung 4-31: Forest-plot der Subgruppenergebnisse (ARR) für den Endpunkt UE insgesamt– mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION

Tabelle 4-61: Subgruppenanalysen für den Endpunkt SUE insgesamt – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION

Subgruppenmerkmale	Gruppe 1: SOF400+RBV 12W			Gruppe 2: PEG + RBV 24W			Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
	N	n	n (%)	N	n	n (%)	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
Alter <50	127	4	0,03	118	1	0,01	3,72 [0,42;32,78]	3,80 [0,42;34,54]	0,02 [-0,01;0,06]
Alter ≥50	129	3	0,02	125	2	0,02	1,45 [0,25;8,55]	1,46 [0,24;8,91]	0,01 [-0,03;0,04]
Männer	171	6	0,04	156	1	0,01	5,47 [0,67;44,96]	5,64 [0,67;47,35]	0,03 [0,00;0,06]
Frauen	85	1	0,01	87	2	0,02	0,51 [0,05;5,54]	0,51 [0,05;5,69]	-0,01 [-0,05;0,03]
Zirrhose	50	2	0,04	50	0	0,00	5,00 [0,25;101,53]	5,21 [0,24;111,39]	0,04 [-0,03;0,11]
Keine Zirrhose	206	5	0,02	193	3	0,02	1,56 [0,38;6,45]	1,58 [0,37;6,68]	0,01 [-0,02;0,04]

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

Treatment-Emergent Serious AEs

TESAE

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

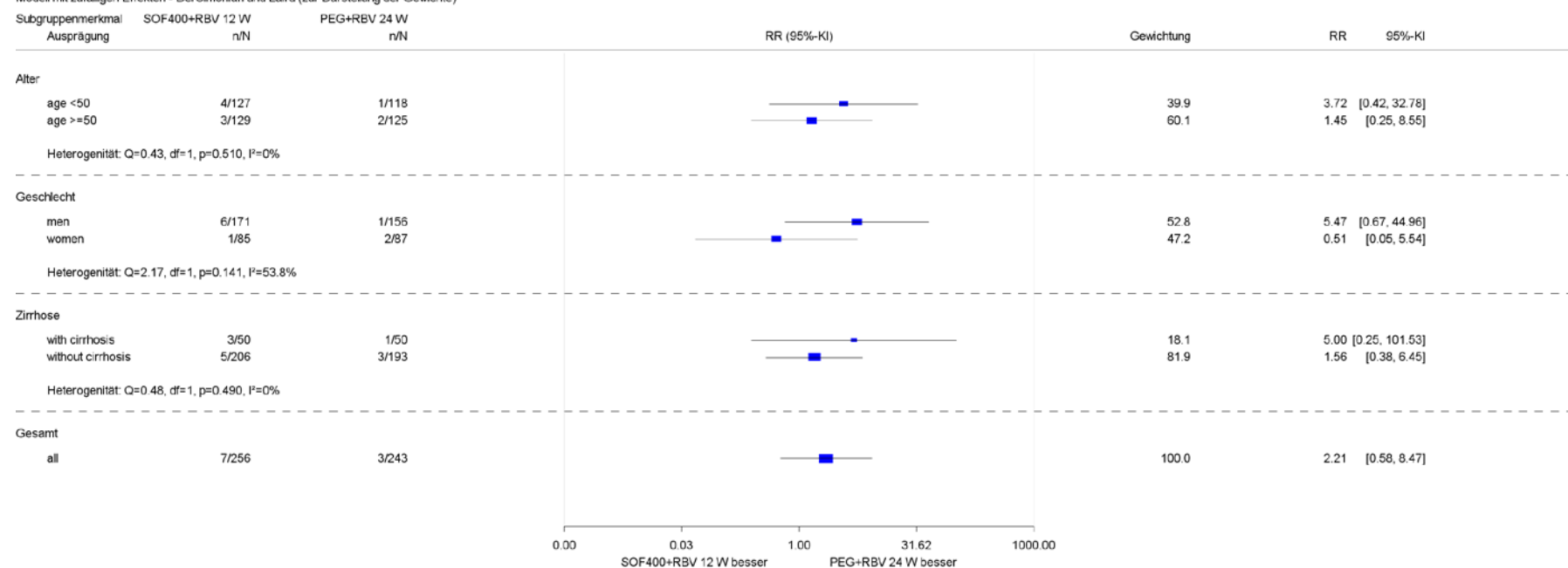


Abbildung 4-32: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (RR) für den Endpunkt SUE insgesamt – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION

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

Treatment-Emergent Serious AEs

TESAE

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

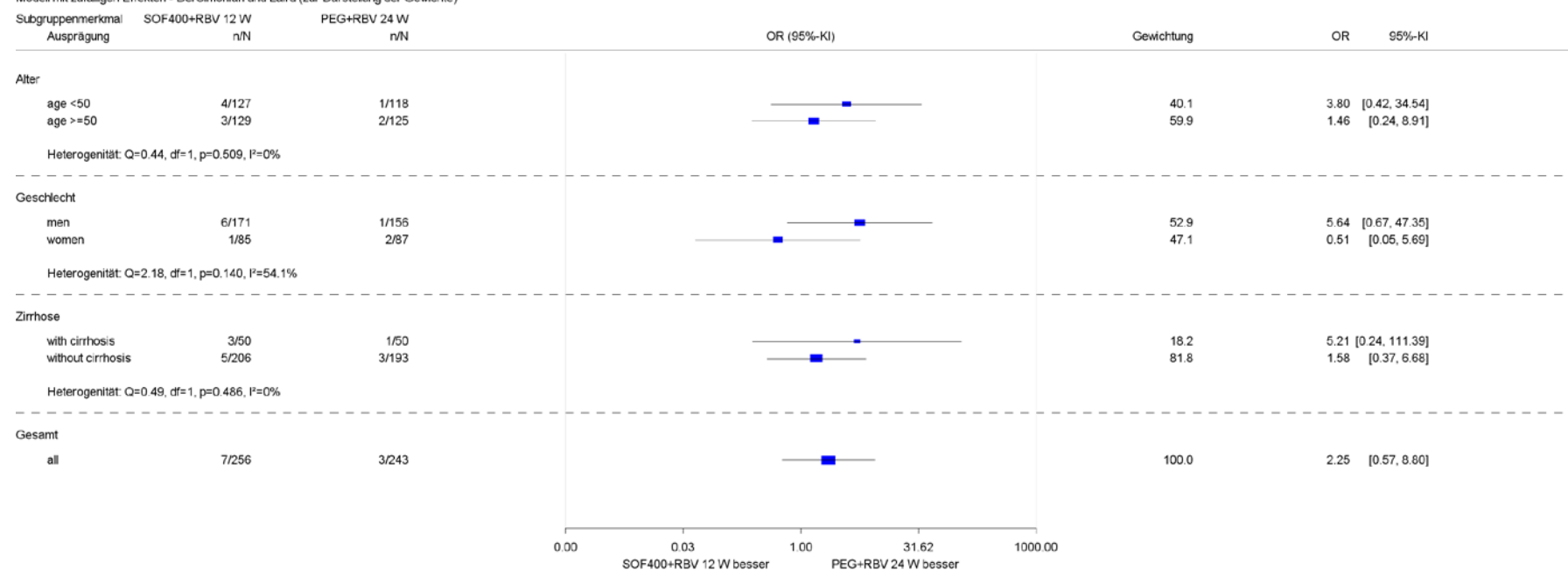


Abbildung 4-33: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (OR) für den Endpunkt SUE insgesamt – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION

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

Treatment-Emergent Serious AEs

TESAE

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

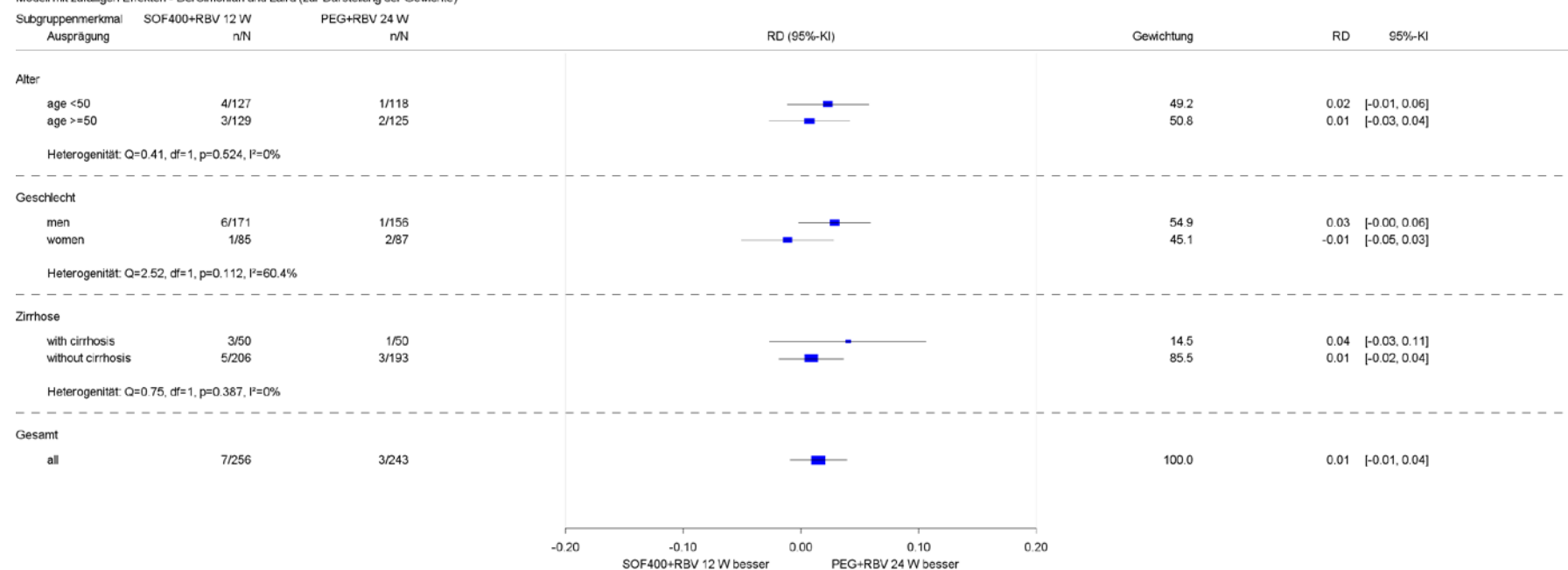


Abbildung 4-34: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (ARR) für den Endpunkt SUE insgesamt – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION

Tabelle 4-62: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION

Subgruppenmerkmale	Gruppe 1: SOF400+RBV 12W			Gruppe 2: PEG + RBV 24W			Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
	N	n	n (%)	N	n	n (%)	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
Alter <50	127	2	0,02	118	10	0,08	0,19 [0,04;0,83]	0,17 [0,04;0,81]	-0,07 [-0,12;-0,01]
Alter >=50	129	1	0,01	125	19	0,15	0,05 [0,01;0,38]	0,04 [0,01;0,33]	-0,14 [-0,21;-0,08]
Männer	171	2	0,01	156	24	0,15	0,08 [0,02;0,32]	0,07 [0,02;0,28]	-0,14 [-0,20;-0,08]
Frauen	85	1	0,01	87	5	0,06	0,20 [0,02;1,72]	0,20 [0,02;1,71]	-0,05 [-0,10;0,01]
Zirrhose	50	1	0,02	50	7	0,14	0,14 [0,02;1,12]	0,13 [0,01;1,06]	-0,12 [-0,22;-0,02]
Keine Zirrhose	206	2	0,01	193	22	0,11	0,09 [0,02;0,36]	0,08 [0,02;0,33]	-0,10 [-0,15;-0,06]

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

Discontinuations due to AEs

DiscAE

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

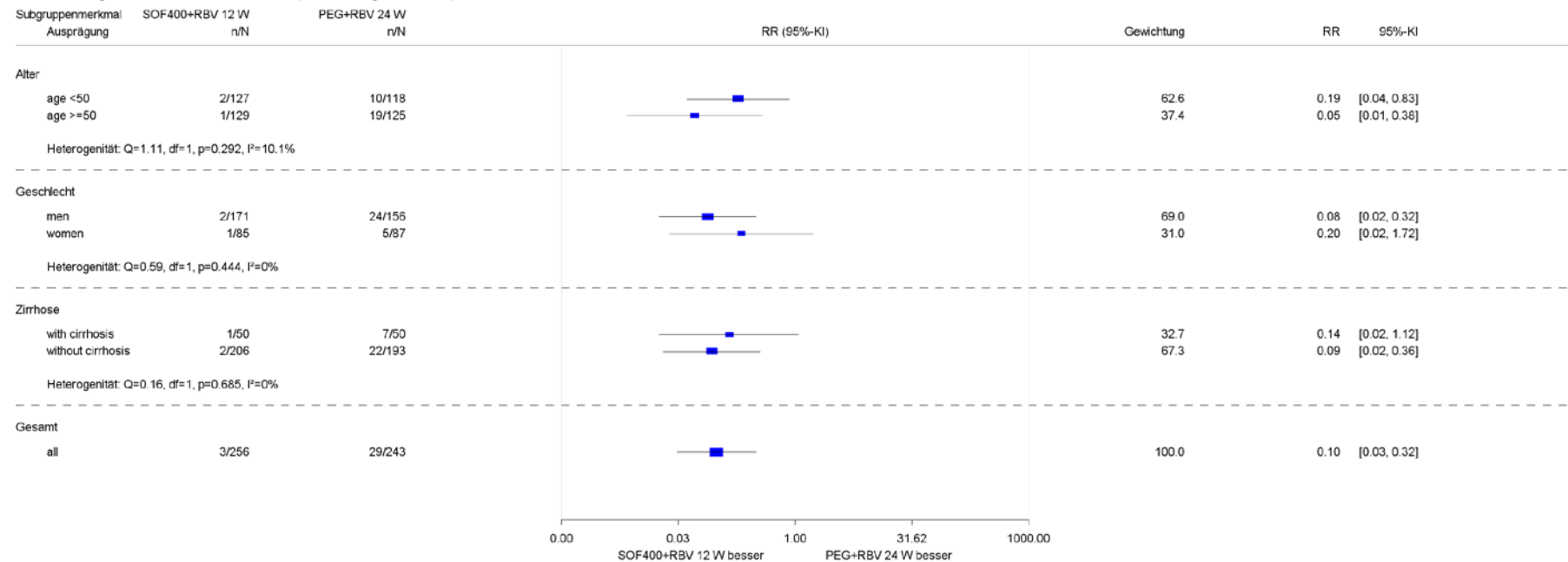


Abbildung 4-35: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (RR) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION

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

Discontinuations due to AEs

DiscAE

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

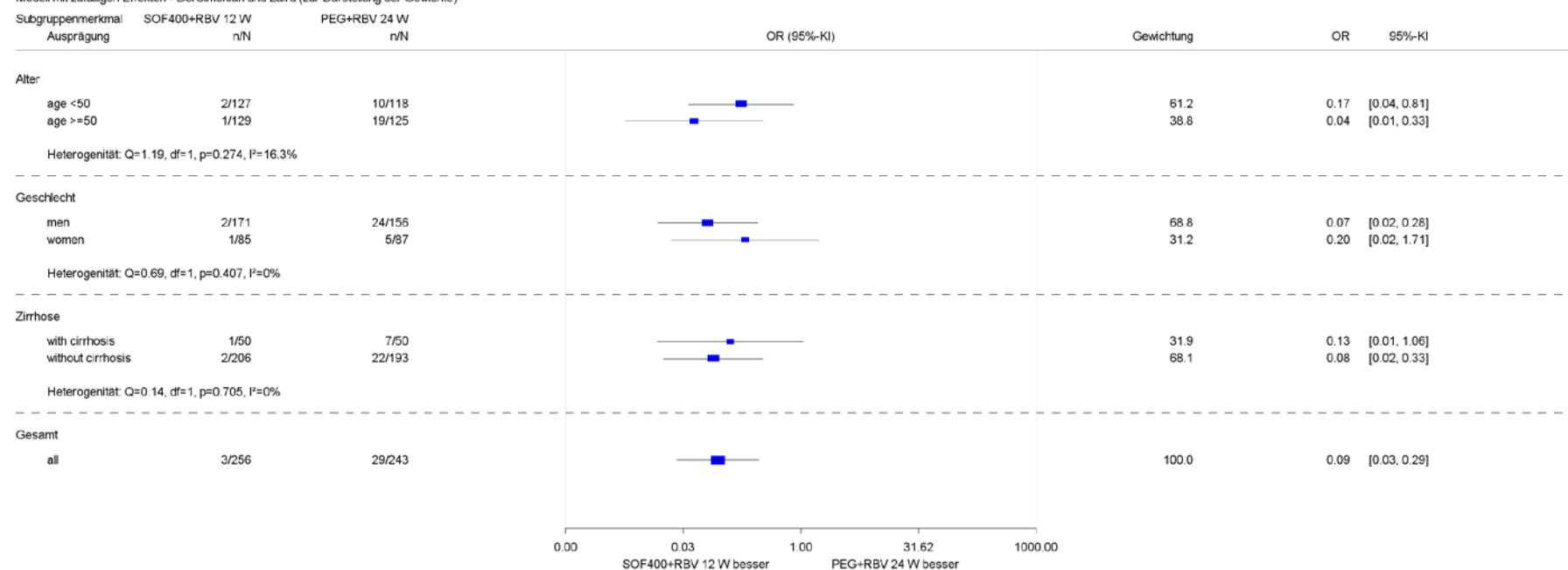


Abbildung 4-36: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (OR) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION

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

Discontinuations due to AEs

DiscAE

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

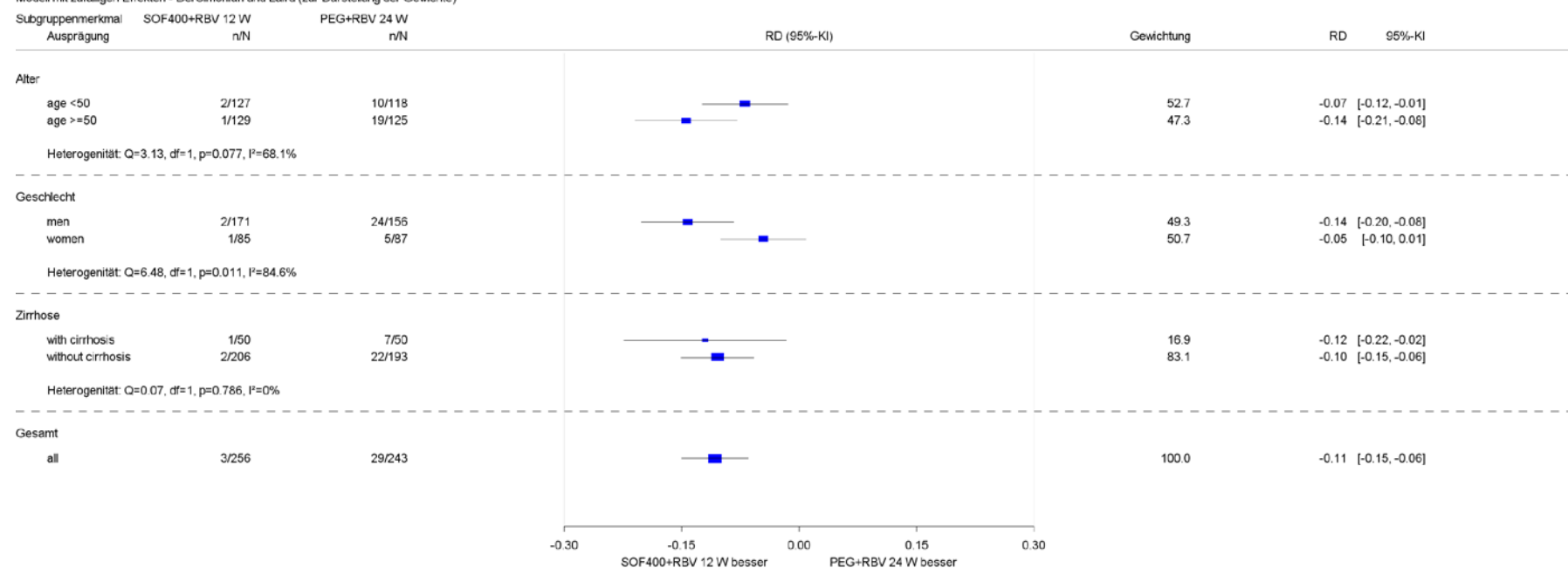


Abbildung 4-37: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (ARR) für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION

Tabelle 4-63: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Anämie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION

Subgruppenmerkmale	Gruppe 1: SOF400+RBV 12W			Gruppe 2: PEG + RBV 24W			Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
	N	n	n (%)	N	n	n (%)	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
Alter <50	127	6	0,05	118	10	0,08	0,56 [0,21;1,49]	0,54 [0,19;1,52]	-0,04 [-0,10;0,02]
Alter ≥50	129	14	0,11	125	18	0,14	0,75 [0,39;1,45]	0,72 [0,34;1,53]	-0,04 [-0,12;0,05]
Männer	171	8	0,06	156	18	0,14	0,41 [0,18;0,91]	0,38 [0,16;0,89]	-0,07 [-0,13;-0,01]
Frauen	85	12	0,09	87	10	0,08	1,23 [0,56;2,69]	1,27 [0,52;3,11]	0,03 [-0,07;0,13]
Zirrhose	50	4	0,03	50	4	0,03	1,00 [0,26;3,78]	1,00 [0,24;4,24]	0,00 [-0,11;0,11]
Keine Zirrhose	206	16	0,13	193	24	0,19	0,62 [0,34;1,14]	0,59 [0,30;1,15]	-0,05 [-0,11;0,01]

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

AE: Anemia

AE_Anaem

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

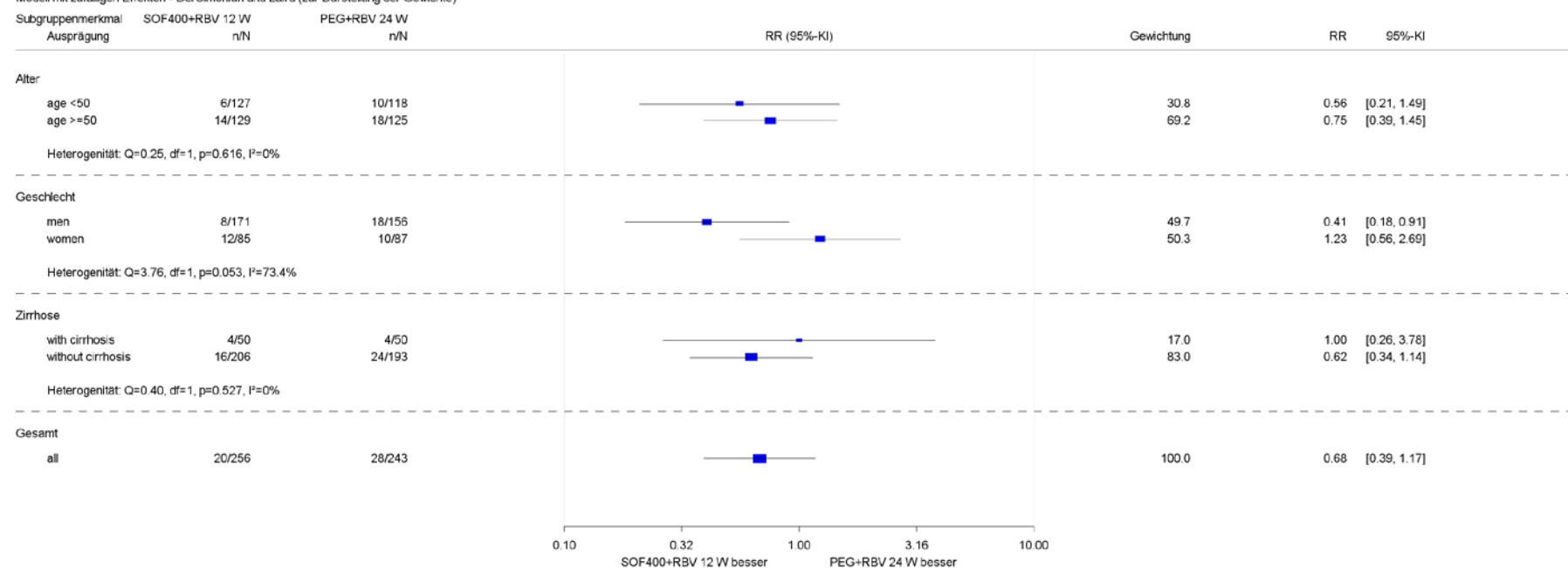


Abbildung 4-38: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (RR) für den Endpunkt Anämie – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION

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

AE: Anemia

AE_Anaem

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

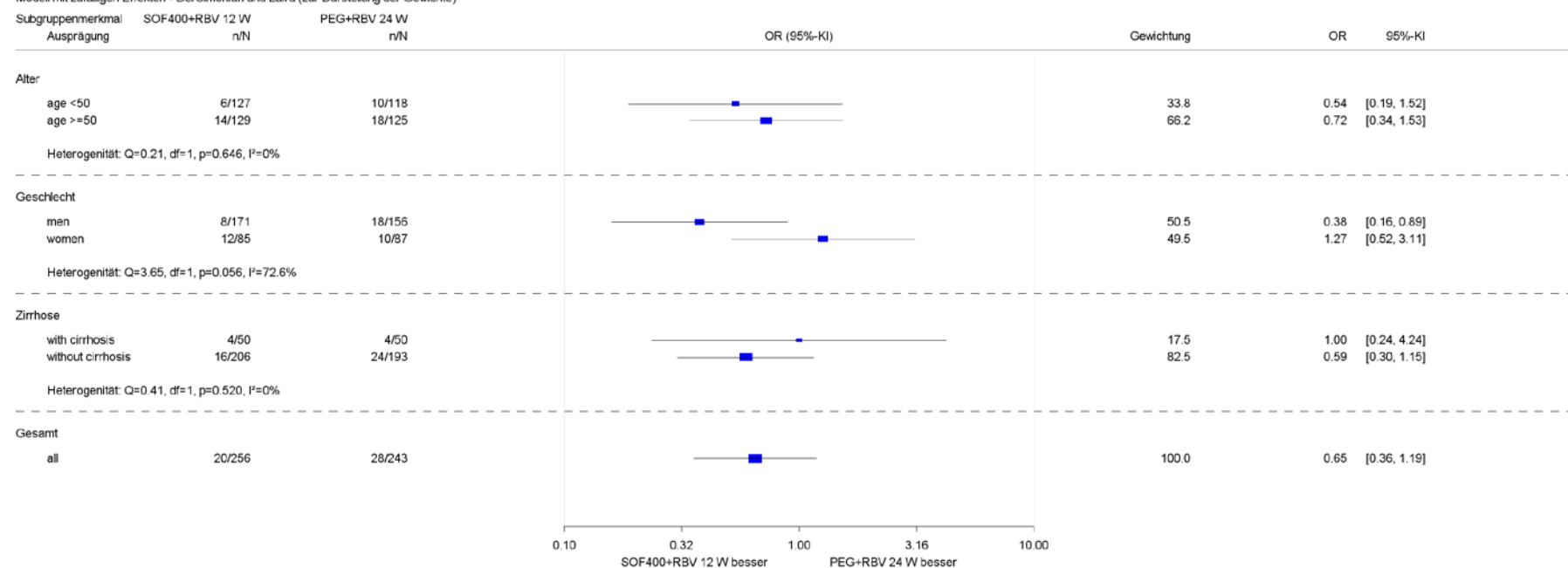


Abbildung 4-39: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (OR) für den Endpunkt Anämie – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION

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

AE: Anemia

AE_Anaem

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

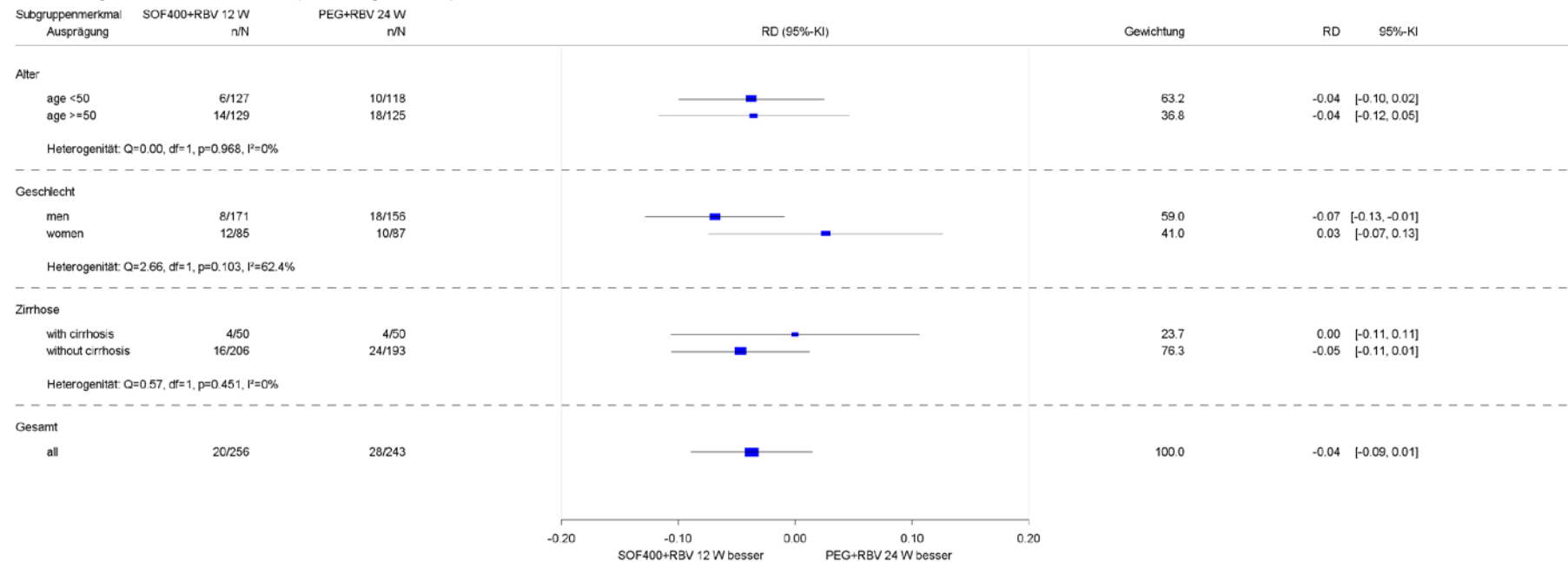


Abbildung 4-40: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (ARR) für den Endpunkt Anämie – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION

Tabelle 4-64: Subgruppenanalysen für den Endpunkt psychiatrische Ereignisse – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION

Subgruppenmerkmale	Gruppe 1: SOF400+RBV 12W			Gruppe 2: PEG + RBV 24W			Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
	N	n	n (%)	N	n	n (%)	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
Alter <50	127	34	0,27	118	62	0,53	0,51 [0,36;0,71]	0,33 [0,19;0,56]	-0,26 [-0,38;-0,14]
Alter >=50	129	32	0,25	125	67	0,54	0,46 [0,33;0,65]	0,29 [0,17;0,49]	-0,29 [-0,40;0,17]
Männer	171	46	0,27	156	82	0,53	0,51 [0,38;0,68]	0,33 [0,21;0,53]	-0,26 [-0,36;-0,15]
Frauen	85	20	0,24	87	47	0,54	0,44 [0,28;0,67]	0,26 [0,14;0,50]	-0,30 [-0,44;-0,17]
Zirrhose	50	14	0,28	50	29	0,58	0,48 [0,29;0,80]	0,28 [0,12;0,65]	-0,30 [-0,48;-0,12]
Keine Zirrhose	206	52	0,25	193	100	0,52	0,49 [0,37;0,64]	0,31 [0,21;0,48]	-0,27 [-0,36;-0,17]

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

AE: Psychiatric Disorders

AE_Psych

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

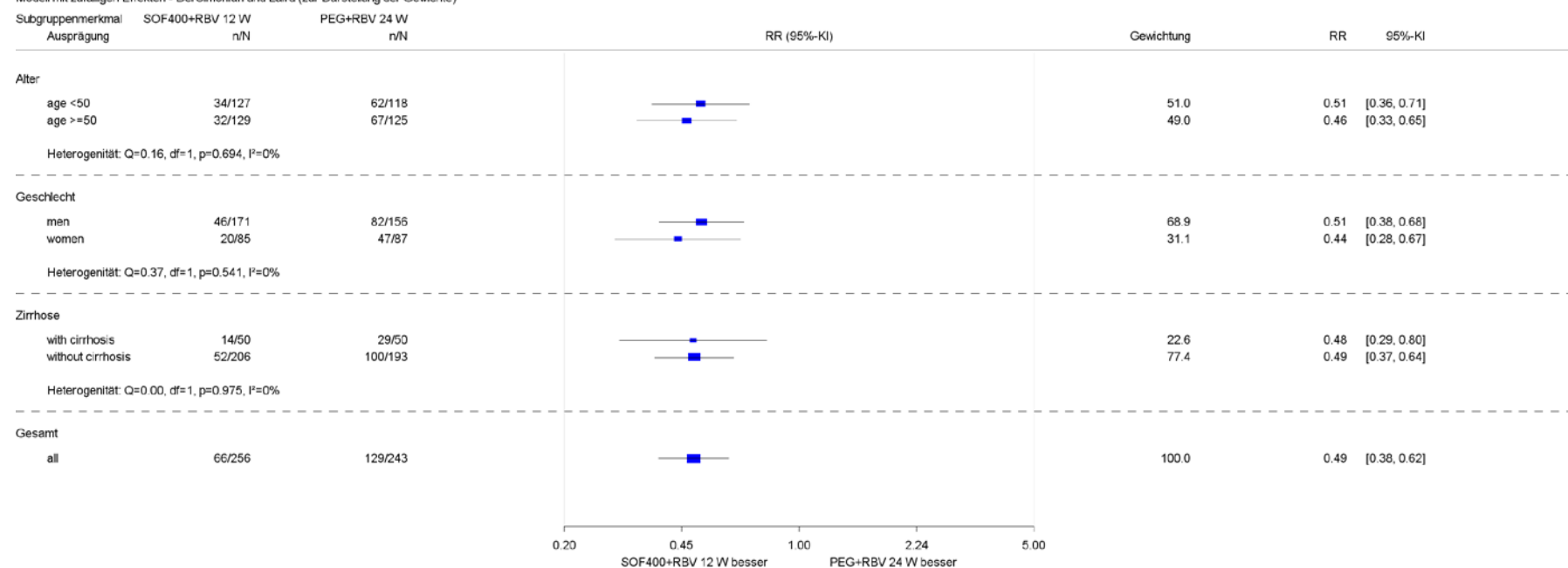


Abbildung 4-41: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (RR) für den Endpunkt psychiatrische Ereignisse – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION

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

AE: Psychiatric Disorders

AE_Psych

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

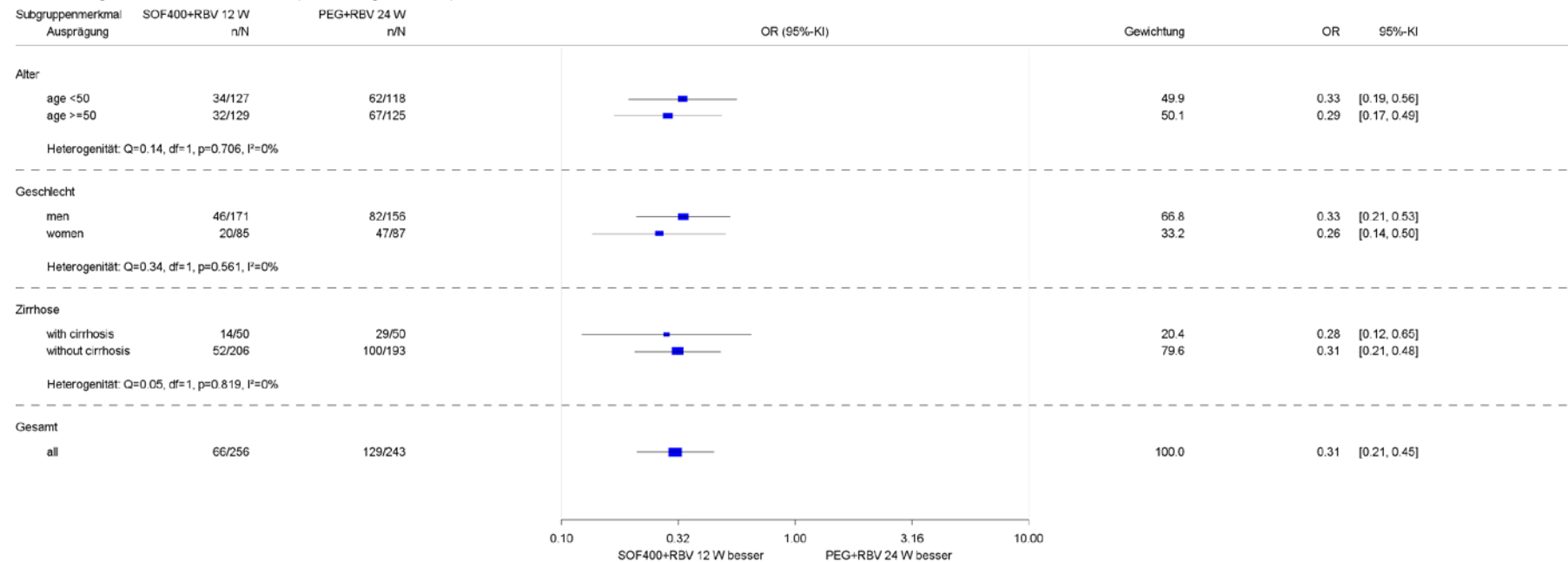


Abbildung 4-42: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (OR) für den Endpunkt psychiatrische Ereignisse – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION

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

AE: Psychiatric Disorders

AE_Psych

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

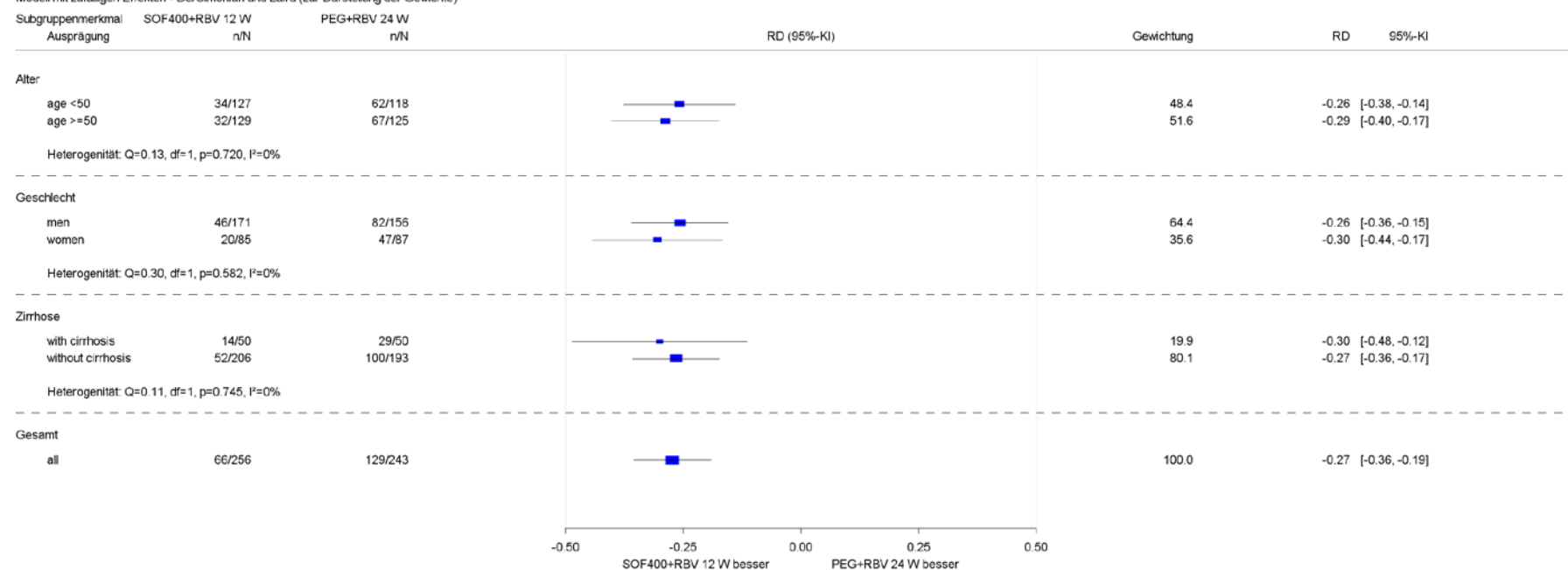


Abbildung 4-43: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (ARR) für den Endpunkt psychiatrische Ereignisse – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION

Tabelle 4-65: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Exanthem (*rash*) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSI-ON

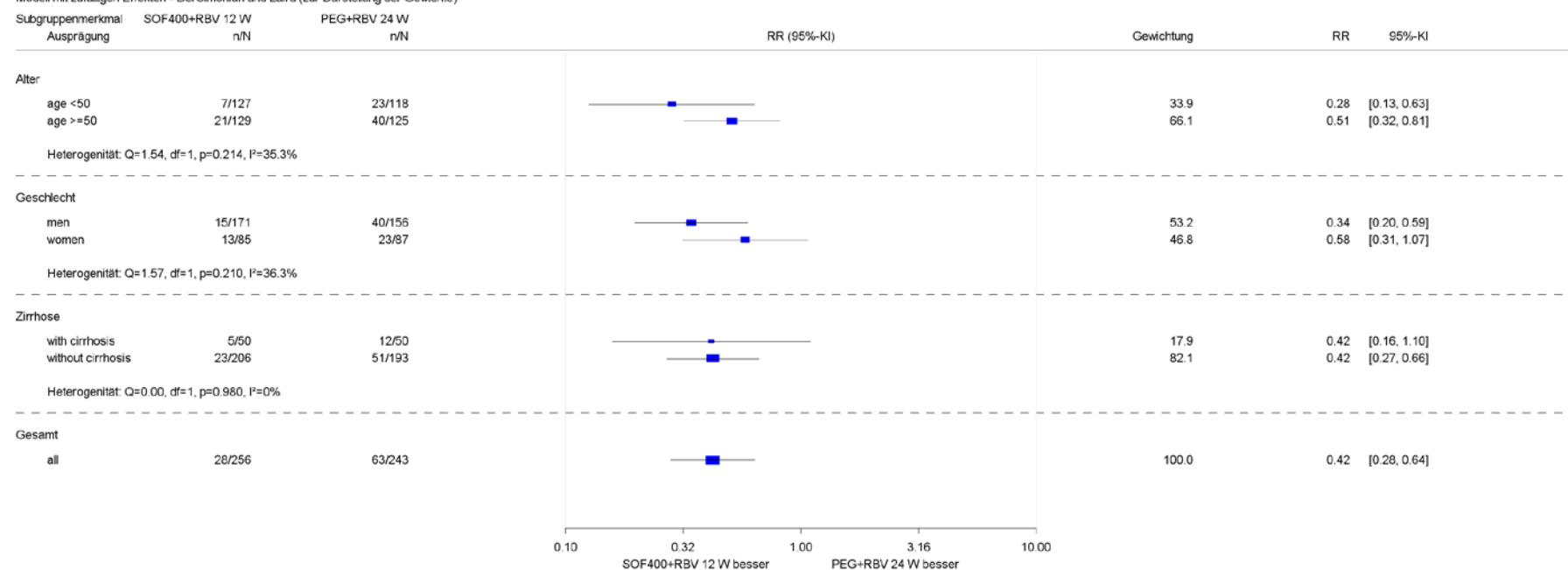
Subgruppenmerkmale	Gruppe 1: SOF400+RBV 12W			Gruppe 2: PEG + RBV 24W			Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
	N	n	n (%)	N	n	n (%)	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
Alter <50	127	7	0,06	118	23	0,19	0,28 [0,13;0,63]	0,24 [0,10;0,59]	-0,14 [-0,22;-0,06]
Alter ≥50	129	21	0,16	125	40	0,32	0,51 [0,32;0,81]	0,41 [0,23;0,75]	-0,16 [-0,26;-0,05]
Männer	171	15	0,09	156	40	0,26	0,34 [0,20;0,59]	0,28 [0,15;0,53]	-0,17 [-0,25;-0,09]
Frauen	85	13	0,15	87	23	0,26	0,58 [0,31;1,07]	0,50 [0,24;1,07]	-0,11 [-0,23;0,01]
Zirrhose	50	5	0,10	50	12	0,24	0,42 [0,16;1,10]	0,35 [0,11;1,09]	-0,14 [-0,28;0,00]
Keine Zirrhose	206	23	0,11	193	51	0,26	0,42 [0,27;0,66]	0,35 [0,20;0,60]	-0,15 [-0,23;-0,08]

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

AE: Rash

AE_Rash

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

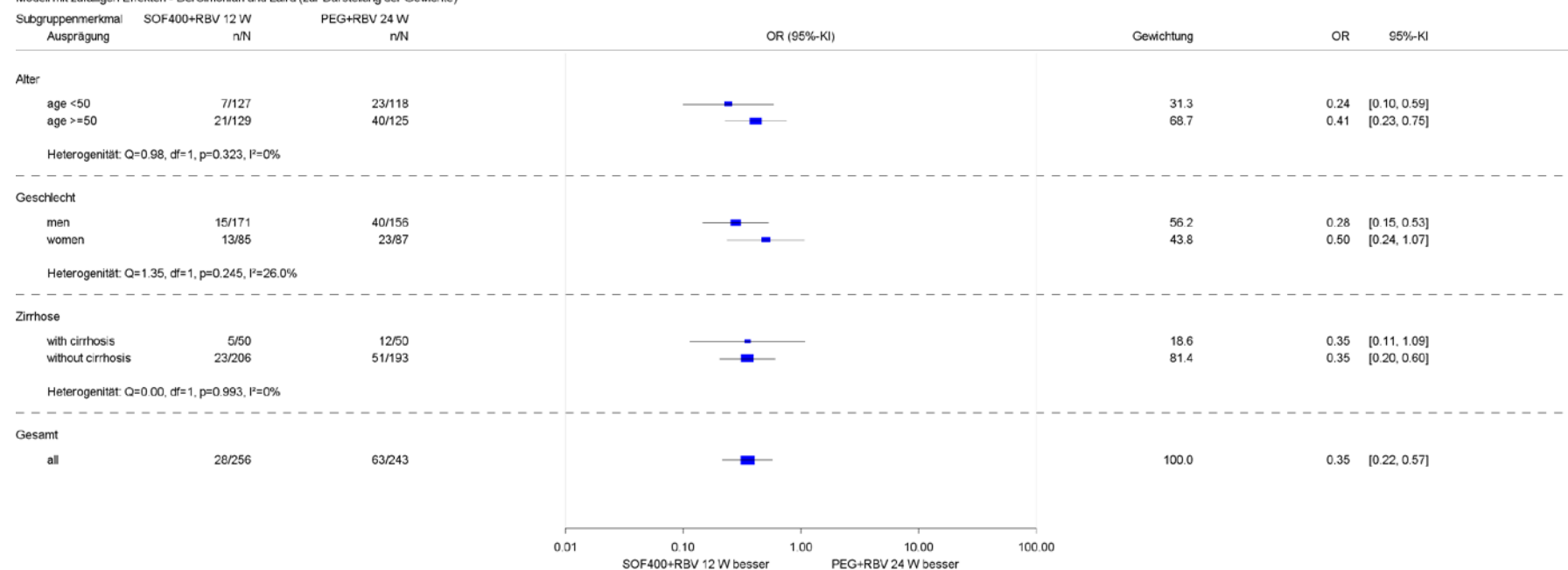
Abbildung 4-44: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (RR) für den Endpunkt Exanthem (*rash*) – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION

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

AE: Rash

AE_Rash

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

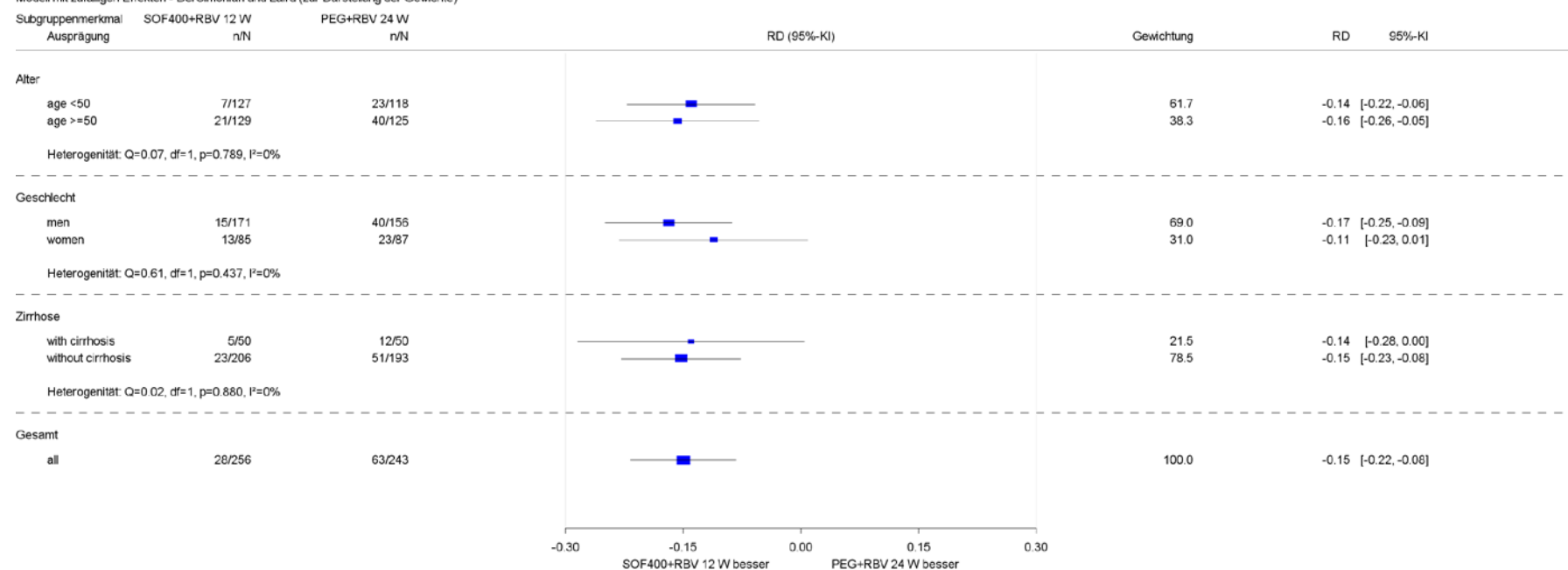
Abbildung 4-45: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (OR) für den Endpunkt Exanthem (*rash*) – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION

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

AE: Rash

AE_Rash

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

Abbildung 4-46: Forest-Plot der Subgruppenergebnisse (ARR) für den Endpunkt Exanthem (*rash*) – mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION

Zusammenfassende Darstellung der Subgruppenanalysen der Studie FISSION für die Endpunkte zu UE

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen in Bezug auf das RR zusammenfassend dargestellt.

Für keine der betrachteten Subgruppen fand sich ein Beleg für eine Effektmodifikation im Hinblick auf eine der berücksichtigten UE-Endpunkte.

Für das Auftreten von Anämien konnte ein Hinweis gefunden werden, dass diese bei Frauen unter der Behandlung mit der Kombination aus Sofosbuvir und Ribavirin häufiger sein könnte. Aufgrund der geringen Fallzahlen sollte dieses Ergebnis jedoch eher in die Richtung interpretiert werden, dass eine Effektmodifikation nicht ausgeschlossen werden kann.

UE insgesamt

UE waren in der Gesamtpopulation unter der 12-wöchigen Therapie mit SOF/RBV seltener als unter der 24-wöchigen Therapie mit PEG/RBV, was sich in einer RR von 0,9 manifestierte. Das 95%KI von 0,85 bis 0,95 lässt wenig Zweifel an der Signifikanz dieses Befunds.

Für die einzelnen Subgruppen ergaben sich keine davon abweichenden Ergebnisse. Für keine der betrachteten Subgruppen ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation, da alle p-Werte der Q-Statistik=X, p=Y über 0,20 liegen.

SUE insgesamt

Bezogen auf die Gesamtpopulation waren SUE unter der Therapie mit SOF/RBV numerisch häufiger als unter PEG/RBV, allerdings schließt das 95%KI von 0,58 bis 8,47 ein gegenteiliges Ergebnis nicht aus.

Dieses Ergebnis findet sich im Prinzip auch für alle betrachteten Subgruppen. Lediglich bei Frauen zeigt das RR von 0,51 an, dass SUE numerisch häufiger unter der Vergleichstherapie PEG/RBV auftraten. Die geringe Fallzahl (n = 1 im Arm SOF/RBV, n = 2 im Arm PEG/RBV) relativiert jedoch diesen Befund, der auch zufällig sein könnte.

Für keine der betrachteten Subgruppen ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation, da alle p-Werte der Q-Statistik=X, p=Y über 0,20 liegen.

Therapieabbruch wegen UE

In der Gesamtpopulation waren Therapieabbrüche wegen UE unter SOF/RBV etwa 10-fach seltener als unter der Therapie mit PEG/RBV. Das 95%KI (0,03; 0,23) spricht dafür, dass es sich um einen signifikanten Befund handelt. Für die Subgruppen bestätigt sich dieses Ergebnis prinzipiell, wenn auch insbesondere für die Subgruppen der Frauen und der Patienten mit Zirrhose das Ergebnis etwas unsicherer ausfällt als für die Gesamtpopulation.

Für keine der betrachteten Subgruppen ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation, da alle p-Werte der Q-Statistik=X, p=Y über 0,20 liegen.

Anämie

In der Gesamtpopulation trat unter der Therapie mit SOF/RBV eine Anämie deutlich seltener auf als unter der Therapie mit PEG/RBV, wenn auch das 95%KI (0,39; 1,17) eine gewisse Unsicherheit für dieses Ergebnis anzeigt. Ein ähnliches Bild ergibt sich bei Betrachtung der meisten Subgruppen, mit zwei Ausnahmen: Für Patienten mit Zirrhose ist numerisch kein Unterschied zwischen den Therapiearmen zu erkennen (RR = 1), doch ist dieses Ergebnis aufgrund der geringen Fallzahl mit Unsicherheit behaftet (95%KI 0,26; 3,78). In Bezug auf die Anämie ergibt sich ein Hinweis, dass das Geschlecht ein Effektmodifikator sein könnte: Bei Männern ist die Anämie unter SOF/RBV seltener (RR = 0,41, 95%KI 0,18 0,91); bei Frauen findet sich die Anämie dagegen häufiger unter SOF/RBV (12 von 85 vs. 10 von 87 Patienten; RR = 1,23), doch ist das Ergebnis nicht sicher (95%KI 0,56 2,69).

Der Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht ergibt sich aus der Heterogenität ($I^2 = 73,4\%$) und dem p-Wert der Q-Statistik=X, p=Y=X, p=Y, der <0,2 ist. Für alle anderen der betrachteten Subgruppen ergab sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation, da alle p-Werte der Q-Statistik=X, p=Y über 0,20 liegen.

Psychiatrische Ereignisse

In der Gesamtpopulation waren psychiatrische Ereignisse unter SOF/RBV nur halb so häufig wie unter der Vergleichstherapie mit PEG/RBV, was in einem RR von 0,49 resultierte. Das 95%KI (0,38; 0,62) spricht für ein signifikantes Ergebnis. Die Betrachtung der Subgruppen führt prinzipiell zu dem gleichen Ergebnis, außer dass die Unsicherheiten etwas größer werden.

Für keine der betrachteten Subgruppen ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation, da alle p-Werte der Q-Statistik=X, p=Y über 0,20 liegen.

Exanthem (rash)

In der Gesamtpopulation waren Exantheme unter SOF/RBV deutlich seltener als unter der Vergleichstherapie mit PEG/RBV, was in einem RR von 0,42 resultierte. Das 95%KI (0,28; 0,64) macht ein signifikantes Ergebnis wahrscheinlich. Die Betrachtung der Subgruppen führt prinzipiell zu dem gleichen Ergebnis, außer dass die Unsicherheiten größer werden, insbesondere für Frauen und Patienten mit Zirrhose.

Für keine der betrachteten Subgruppen ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation, da alle p-Werte der Q-Statistik=X, p=Y über 0,20 liegen.

4.3.1.3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die

Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Die Zusammenfassung zu den Ergebnissen aus RCTs wird nach Patientengruppen gegliedert.

Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie ungeeignet sind

Endpunkt SVR

Die zusammenfassenden Ergebnisse zum Endpunkt SVR zeigt Tabelle 4-66. Unter der 12-wöchigen Anwendung von täglich 400mg Sofosbuvir und gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin erreichten insgesamt 77,8% der Patienten SVR, unter Placebo kein Patient. In der Studie POSITRON wurde Sofosbuvir an Patienten mit CHC durch GT 2,3 geprüft. Die in der Studie geprüfte Anwendungsdauer ist jedoch nur für die Behandlung von Patienten mit CHC durch GT 2 und nicht von Patienten mit CHC durch GT 3 zugelassen. Daher ist die Betrachtung der Ergebnisse nach Genotyp relevant, denn bei Patienten mit CHC durch GT 2 war die SVR-Rate mit 92,7% deutlich höher als bei Patienten mit CHC durch GT 3 mit 61,2%. Die Subgruppenanalyse ergab außerdem einen Beleg dafür, dass der Status der Vorbehandlung ein Effektmodifikator ist. Bei erfolglos vorbehandelten Patienten lag die SVR-Rate lediglich bei rund 50%. Daher sind auch die Ergebnisse für diese Gruppen zu berücksichtigen. Zu berücksichtigen ist hierbei jedoch, dass in der Gruppe der erfolglos vorbehandelten Patienten nicht getrennt nach Genotyp analysiert wurde, was die Aussagekraft einschränkt.

Im Vergleich zur Placebo-Gruppe, in der kein Patient ein dauerhaftes virologisches Ansprechen erreichte, ist jedoch unabhängig von Effektmodifikatoren für die Behandlung mit 12 Wochen SOF/RBV immer ein erheblicher Vorteil zu erkennen.

Tabelle 4-66: Zusammenfassung zu den Ergebnissen aus RCTs – Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie ungeeignet sind, Endpunkt SVR

Patientengruppe	SOF/RBV 12W	Placebo	RR [95%KI]
	Anteil Patienten mit SVR (%)		
Gesamt	77,8	0	
GT 2	92,7	0	63,32 [4,04;992,32]
GT 3	61,2	0	45,68 [2,90;719,94]
therapienaiv	82,4	0	92,56 [5,86;1462,90]
vorbehandelt, Relaps	53,8	0	4,62 [0,33;64,31]
vorbehandelt, Null-Responder	50,0	0	1,25 [0,15;10,23]
GT: keine signifikante Heterogenität (I ² =0%); p(Q)-Wert Heterogenitätstests p=0,869 Vorbehandlung: signifikante Heterogenität (I ² =83%); p(Q)-Wert Heterogenitätstests p=0,003 Abkürzungen: GT: Genotyp, RBV: Ribavirin, SOF, Sofosbuvir			

Endpunkt UE

Eine Übersicht für den Endpunkt UE zeigt Tabelle 4-67. Insgesamt muss die Verträglichkeit der Behandlung über 12 Wochen mit 400mg Sofosbuvir und gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin als sehr gut verträglich bezeichnet werden. Die UE-Rate insgesamt unterschied sich zwischen dem Verum- und Placebo-Arm nicht. Für die Häufigkeit von SUE ergab sich zwar numerisch ein Nachteil für den Verum-Arm (5,3 vs. 2,8%), doch wegen der geringen Anzahl der Fälle von SUE zeigt das 95%KI eine große Unsicherheit für dieses Ergebnis an. In keinem Arm trat ein Todesfall auf und Therapieabbrüche waren im Placebo-Arm numerisch sogar häufiger als unter SOF/RBV.

Im Hinblick auf die berücksichtigten UE von besonderem Interesse, ergab sich ein eindeutiges Ergebnis lediglich für Ribavirin-assoziierte unerwünschte Ereignisse - psychiatrische UE, Schlaflosigkeit und Anämie, die unter der Behandlung von SOF/RBV eindeutig häufiger waren. Depressionen waren unter SOF/RBV allerdings nur numerisch häufiger als unter Placebo. Insgesamt kann aus den Ergebnissen zu UE jedoch kein Nachteil für die Sofosbuvir-basierte Therapie abgeleitet werden, denn SUE wie auch UE mit einer Schwere $\geq$ Grad 3 waren unter SOF/RBV lediglich numerisch häufiger als unter Placebo.

Tabelle 4-67: Zusammenfassung zu den Ergebnissen aus RCTs – Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie ungeeignet sind, Endpunkt UE

Endpunkt	SOF/RBV 12W	Placebo	RR [95%KI]*
	Anteil Patienten mit Endpunkt (%)		
UE gesamt	89,4	77,5	1,15 [1,01;1,32]
Therapiebedingte UE	72,5	56,3	1,29 [1,03;1,6]
SUE	5,3	2,8	1,89 [0,43;8,31]
Therapiebedingte SUE	0,5	0	--
UE >=Grad 3	8,2	1,4	5,83 [0,79;43,03]
Therapiebedingte UE >=Grad 3	1,4	0	--
Todesfälle	0	0	--
Abbruch wegen UE	2,4	4,2	0,57 [0,14;2,33]
Psychiatrische Ereignisse	31,9	12,7	2,52 [1,32;4,78]
Schlaflosigkeit	18,8	4,2	4,46 [1,42;13,98]
Angst	6,3	5,6	1,11 [0,38;3,31]
Depression	7,2	1,4	5,14 [0,69;38,25]
Fatigue	44	23,9	1,84 [1,18;2,86]
Anämie	13	0	--
Exanthem	8,7	8,5	1,03 [0,43;2,49]
Infektionen und Parasitenbefall	19,3	18,3	1,06 [0,6;1,86]
*Wenn in einem Studienarm kein Ereignis auftrat, wurde das RR nicht berechnet.			

Endpunkt Lebensqualität

Tabelle 4-68 fasst die Ergebnisse zur Lebensqualität zusammen.

Es ergibt sich kein Hinweis, dass sich unter der 12-wöchigen Therapie mit SOF/RBV die Änderung der Lebensqualität signifikant von der unter Placebothherapie unterschied.

Tabelle 4-68: Zusammenfassung zu den Ergebnissen aus RCTs – Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie ungeeignet sind, Endpunkt Lebensqualität

Endpunkt	Parameter	SOF/RBV	Placebo	Differenz SOF/RBV vs. Placebo	p-Wert
		MW (SD)			
SF-36 PCS	Änderung Therapieende vs. Baseline	-1,8 (-7,71)	-0,5 (-6,62)	-1,3	0,57
SF-36 MCS	Änderung Therapieende vs. Baseline	-5,7 (-12,31)	-2,1 (-9,18)	-3,6	0,12

Fazit

Aus den Ergebnissen der RCT lässt sich für Patienten, die für eine Interferon-Therapie ungeeignet sind, für die es also aktuell keine Therapieoption gibt, ein Vorteil für die 12-wöchige Therapie mit 400mg Sofosbuvir und gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin ableiten. Entsprechend der Zulassung von Sofosbuvir bezieht sich dies auf Patienten mit CHC durch GT 2.

Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie geeignet sind*Endpunkt SVR*

Die zusammenfassenden Ergebnisse zum Endpunkt SVR zeigt Tabelle 4-68. Unter der 12-wöchigen Anwendung von täglich 400mg Sofosbuvir und gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin erreichen insgesamt 66,8% der Patienten SVR, unter 24 Wochen PEG/RBV waren es 65,4%. In der Studie POSITRON wurde Sofosbuvir in einer Dosierung und Anwendungsdauer geprüft, wie sie zur Behandlung von Patienten mit CHC durch GT 2 zugelassen ist. Die Subgruppenanalyse ergab außerdem einen Beleg dafür, dass der Genotyp ein Effektmodifikator ist. Bei Patienten mit CHC durch GT 2 lag der Anteil der Patienten, die unter SOF/RBV SVR erreichten bei 97,1%, unter PEG/RBV waren es nur 76,1%.

Tabelle 4-69: Zusammenfassung zu den Ergebnissen aus RCTs – Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie geeignet sind, Endpunkt SVR

Patientengruppe	SOF/RBV 12W	PEG/RBV 24 W	RR [95%KI]
	Anteil Patienten mit SVR (%)		
Gesamt	66,8	65,4	1,02 [0,9;1,16]
GT 2	97,1	76,1	1,28 [1,11;1,47]
GT 3	55,2	61,4	0,90 [0,75;1,07]
signifikante Heterogenität (I ² =91,5%); p(Q)-Wert Heterogenitätstest p<0,001			

Endpunkt UE

Eine Übersicht für den Endpunkt UE zeigt Tabelle 4-70. Insgesamt war die Verträglichkeit der Behandlung über 12 Wochen mit 400mg Sofosbuvir und gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin besser verträglich als die 24-wöchige Anwendung von Peginterferon alfa-2a und Ribavirin: Die UE-Rate insgesamt war niedriger, ebenso therapiebedingte UE und UE mit einer Schwere $\geq$ Grad 3.

Im Hinblick auf die berücksichtigten UE von besonderem Interesse ergab sich ein eindeutiges Ergebnis für psychiatrische UE, Schlaflosigkeit, Depression, Fatigue und Exanthem. Diese sind typisch für die Anwendung von PEG/RBV und traten unter der Anwendung von SOF/RBV seltener auf. Lediglich für SUE, Angst, Anämie sowie Infektionen und Parasitenbefall konnte jeweils kein eindeutiges Ergebnis erzielt werden.

Tabelle 4-70: Zusammenfassung zu den Ergebnissen aus RCTs – Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie geeignet sind, Endpunkt UE

Endpunkt	SOF/RBV 12W	PEG/RBV 24 W	RR [95%KI]
	Anteil Patienten mit Endpunkt (%)		
UE gesamt	85,9	95,9	0,9 [0,85;0,95]
Therapiebedingte UE	71,5	93,8	0,76 [0,7;0,83]
SUE	2,7	1,2	2,21 [0,58;8,47]
Therapiebedingte SUE	0,4	0	--
UE >=Grad 3	7	18,5	0,38 [0,23;0,64]
Therapiebedingte UE >=Grad 3	3,1	16	0,19 [0,09;0,41]
Todesfälle	0,4	0	--
Abbruch wegen UE	1,2	11,9	0,1 [0,03;0,32]
Psychiatrische Ereignisse	25,8	53,1	0,49 [0,38;0,62]
Schlaflosigkeit	12,1	29,2	0,41 [0,28;0,61]
Angst	4,3	6,6	0,65 [0,31;1,38]
Depression	5,5	14,4	0,38 [0,21;0,69]
Fatigue	35,9	55,1	0,65 [0,53;0,8]
Anämie	7,8	11,5	0,68 [0,39;1,17]
Exanthem	9	17,7	0,51 [0,32;0,82]
Infektionen und Parasitenbefall	28,9	27,2	1,06 [0,8;1,41]

Endpunkt Lebensqualität

Tabelle 4-71 fasst die Ergebnisse zur Lebensqualität zusammen.

Unter der 12-wöchigen Therapie mit SOF/RBV war die Verschlechterung der Lebensqualität während der Therapie – gemessen am SF-36 PCS - signifikant geringer als unter der 24-wöchigen Therapie mit PEG/RBV.

Tabelle 4-71: Zusammenfassung zu den Ergebnissen aus RCTs – Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie geeignet sind, Endpunkt Lebensqualität

Endpunkt	Parameter	SOF/RBV	PEG/RBV 24 W	Differenz SOF/RBV vs. PEG/RBV	p-Wert
		MW (SD)			
SF-36 PCS	Änderung Therapieende vs. Baseline	0,5 (-8,69)	4,3 (-9,34)	4,8	<0,001
SF-36 MCS	Änderung Therapieende vs. Baseline	-3,7 (-11,47)	-8,1 (-12,79)	4,4	0,012

Fazit

Aus den Ergebnissen aus RCT lässt sich für Patienten mit CHC durch GT 2, die für eine Interferon-Therapie geeignet sind, ein Vorteil für die 12-wöchige Therapie mit 400mg Sofosbuvir und gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin ableiten. Dies betrifft alle geprüften patientenrelevanten Endpunkte (SVR, UE und Lebensqualität).

4.3.2 Weitere Unterlagen**4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

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

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

Tabelle 4-72: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-74: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergeb- nisgesteuerte Bericht- erstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

1) Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Entfällt.

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

4.3.2.1.3.2 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 0.

Entfällt.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht randomisierte vergleichende Studien werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-75: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-77: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergeb- nisgesteuerte Bericht- erstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Entfällt.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.

Entfällt.

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.

Nachfolgend werden weitere Untersuchungen vorgelegt zu:

- Ergebnissen aus weiteren nicht kontrollierten oder nicht vergleichenden interventionellen Studien des Herstellers betreffend zugelassener Therapieregime mit Sofosbuvir bzw. Patientengruppen, bei denen die Anwendung von Sofosbuvir zugelassen ist (incl. Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) und bevorstehender Lebertransplantation)
- der Anwendung Interferon-freier Regime bei Patienten mit CHC durch GT 1 – zum Nachweis des Nutzens bei Patienten, bei denen die Anwendung von Interferon nicht möglich ist
- Historische Vergleiche betreffend die Behandlung folgender Patientengruppen in Bezug auf den Endpunkt SVR
 - therapienaive Patienten mit mit CHC durch HCV-GT 1
 - therapienaive Patienten mit mit CHC durch HCV-GT 1 und einer Leberzirrhose
 - erfolglos vorbehandelte Patienten mit CHC durch HCV-GT 2
 - therapienaive Patienten mit mit CHC durch HCV-GT 3
 - erfolglos vorbehandelte Patienten mit CHC durch HCV-GT 3
 - therapienaive Patienten mit mit CHC durch HCV-GT 4(5,6)
 - die Behandlung von Patienten mit einer CHC und einer HIV-Ko-Infektion
- Historische Vergleiche betreffend die folgenden Therapieregime in Bezug auf den Endpunkt unerwünschte Ereignisse
 - Sofosbuvir/Peginterferon alfa/Ribavirin 12 Wochen vs. Peginterferon/Ribavirin 48 Wochen (Regime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit

CHC durch GT 1 mit Zirrhose, therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 4(5,6) und therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 3

- o Sofosbuvir/Ribavirin 12 Wochen vs. Peginterferon/Ribavirin 48 Wochen (Regime zugelassen bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 2)
- o Sofosbuvir/Ribavirin 24 Wochen vs. Peginterferon/Ribavirin 24 Wochen (Regime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT)
- o Sofosbuvir/Ribavirin 24 Wochen vs. Peginterferon/Ribavirin 48 Wochen (Regime zugelassen bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 3)
- o Sofosbuvir/Peginterferon alfa/Ribavirin 12 Wochen vs. Peginterferon/Ribavirin 24 Wochen (Regime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3)
- o Sofosbuvir/Ribavirin 24 Wochen vs. Peginterferon/Ribavirin 48 Wochen (Regime zugelassen bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 2,3 und HIV-Ko-Infektion)
- o Sofosbuvir/Ribavirin 12 Wochen vs. Peginterferon/Ribavirin 48 Wochen (Regime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 2 und HIV-Ko-Infektion)

Weitere Angaben zur Begründung für die Vorlage weiterer Untersuchungen finden sich im Abschnitt 4.5.2.

Abgesehen von der Patientengruppe mit HCC und der Anwendung eines Interferon-freien Regime, die insbesondere für die Anwendung bei Patienten vorgesehen sind, bei denen die Anwendung von Interferon nicht in Frage kommt und für die daher aktuell keine Therapie-möglichkeit besteht, werden für alle o.g. Patientengruppen nicht adjustierte indirekte Vergleiche (historische Vergleiche) vorgelegt. Die Vorgehensweise wird im Anschluss dargelegt.

Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (historische Vergleiche)

Wie bereits ausgeführt, wird der Zusatznutzen von Sofosbuvir-haltigen Regimes bei verschiedenen Patientengruppen mittels historischer Vergleiche durchgeführt. Dazu wurde systematisch nach historischen Studien gesucht, in denen in mindestens einem Studienarm die jeweilige Vergleichstherapie (PEG/RBV bzw. Triple-Therapie aus Proteasehemmer/PEG/RBV) geprüft wurde (s. Abschnitt 4.2.3.2).

Aus den historischen Studien wurden die Daten zu den relevanten Endpunkten (SVR, UE, ggf. Lebensqualität) extrahiert und tabellarisch aufbereitet. Für jeden Endpunkt wurden die Maße RR, OR und ARR für den Vergleich mit den Sofosbuvir-Studien jeweils vergleichend zu jeder zu berücksichtigenden historischen Studie bestimmt. Für jede betrachtete Patientengruppe wurden außerdem gepoolte Ergebnisse ermittelt und RR, OR und ARR bestimmt.

Wegen fehlender Brückenkomparatoren war eine Adjustierung nicht möglich, woraus sich ein methodisch bedingtes Verzerrungspotenzial ergibt. Es wird daher jeweils im Abschnitt betreffend das Verzerrungspotenzial auf Studienebene dargelegt, inwieweit die in den Studien eingeschlossenen Patientenpopulationen vergleichbar sind.

Es ist dem pU bewusst, dass die hier angewendete Methode formal nicht den Anforderungen des Dossiers entspricht. Lediglich für therapienaive Patienten mit CHC durch GT 2 sowie für Patienten mit CHC durch GT 2, die für eine Interferon-basierte Therapie nicht in Frage kommen, stehen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte SVR, UE und Lebensqualität Ergebnisse aus RCT zur Verfügung, die sich auf die zugelassene Therapie mit Sofosbuvir und die zweckmäßige Vergleichstherapie beziehen. Die Ergebnisse aus den weiteren interventionellen Studien des Herstellers sowie die historischen Vergleiche stellen die beste verfügbare Evidenz dar, die daher auch an dieser Stelle dargelegt wird.

Zudem sieht das Methodenpapier des IQWiG bei sogenannten dramatischen Effekten durchaus die Möglichkeit vor, einen historischen Vergleich durchzuführen (3). Die patientenrelevanten Ergebnisse, die für Sofosbuvir-haltige Therapieregime gegenüber der Vergleichstherapie erzielt werden, sind als dramatisch anzusehen. Insofern ist die Vorlage historischer Vergleiche gerechtfertigt.

Zur besseren Übersicht zeigt die folgende Tabelle 4-78, welche historischen Vergleiche bzgl. HCV-GT, ggf. dem Zirrhosestatus bzw. Vorbehandlung, HIV-Ko-Infektion sowie der jeweiligen Vergleichstherapie durchgeführt wurden.

Tabelle 4-78: Übersicht zu den in den historischen Vergleichen untersuchten Fragestellungen

Genotyp	Patienten	Zirrhose	Sofosbuvir-basierte Therapie	Vergleichstherapie	Sofosbuvir-Studien	Bewertete Endpunkte
GT 1	therapienaiv	incl. ¹⁾	SOF/PEG/RBV 12 Wochen	Response-gesteuerte Triple-Therapie (PEG/RBV/PI) bis 48 Wochen	ATOMIC NEUTRINO	SVR24 UE QoL
GT 1	therapienaiv	ja ²⁾	SOF/PEG/RBV 12 Wochen	PEG/RBV 48 Wochen und Triple-Therapie (PEG/RBV/PI) 48 Wochen	NEUTRINO	SVR24 UE QoL
GT 2	erfolglos vorbehandelt	incl. ¹⁾	SOF/RBV 12 Wochen	PEG/RBV 48 Wochen	FUSION, (VALENCE)	SVR24 UE
GT 3	therapienaiv	incl. ¹⁾	SOF/RBV 24 Wochen	PEG/RBV 24 Wochen	VALENCE	SVR12 UE
			SOF/PEG/RBV 12 Wochen	PEG/RBV 24 Wochen	ELECTRON	SVR 24 UE
GT 3	erfolglos vorbehandelt	incl. ¹⁾	SOF/PEG/RBV 24 Wochen	PEG/RBV 48 Wochen	VALENCE	SVR12 UE
			SOF/PEG/RBV 12 Wochen	PEG/RBV 48 Wochen	LONESTAR-2	SVR12 UE
GT 4(5,6)	therapienaiv	incl. ¹⁾	SOF/PEG/RBV 12 Wochen	PEG/RBV 48 Wochen	ATOMIC NEUTRINO	SVR24 UE
GT 2	therapienaiv mit HIV-Ko-Infektion	incl. ¹⁾	SOF/PEG/RBV 12 Wochen	PEG/RBV 48 Wochen	PHOTON	SVR12 UE
GT 2,3	erfolglos vorbehandelt mit HIV-Ko-Infektion	incl. ¹⁾	SOF/PEG/RBV 24 Wochen	PEG/RBV 48 Wochen	PHOTON	UE
1) Populationen der Studien umfassen auch Patienten mit Zirrhose 2) Für SVR wurden Ergebnisse nur für Patienten mit Zirrhose berücksichtigt SOF: Sofosbuvir, PEG: pegyliertes Interferon, RBV: Ribavirin, PI: Protease-Inhibitor; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus, GT: Genotyp, SVR, anhaltendes virologisches Ansprechen, SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen, UE: unerwünschte Ereignisse, QoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität.						

Studien der Phase 2 mit Sofosbuvir in Kombination mit PEG/RBV zeigten einen dramatischen Effekt bei Patienten mit GT 1. Es wurden Ansprechraten von 90% (GT 1) bis fast 100% (GT 2) erreicht. Dabei gab es bisher keine Hinweise auf zusätzliche Nebenwirkungen und die Therapiedauer ist mit 12 Wochen deutlich kürzer als bei der Vergleichstherapie, die mindestens 24, häufig auch 48 Wochen dauert (61),(62),(63),(64),(65). Bei allen Genotypen ist erstmals eine Interferon-freie Therapie der CHC möglich. Insbesondere Patienten, die auf eine vorangegangene Interferon-basierte Therapie nicht angesprochen haben oder bei denen Inter-

feron nicht eingesetzt werden kann (bspw. aus medizinischen Gründen oder wegen Unverträglichkeit) und die daher bislang für eine antivirale Behandlung überhaupt nicht in Frage kamen, erhalten mit Sofosbuvir eine Therapieoption.

Neben diesem dramatischen Effekt, der eine Ergebnissicherheit bietet, war ein vergleichendes Studiendesign aus einer Vielzahl von weiteren gewichtigen Gründen insbesondere bei Patienten mit GT 1-Infektion nicht möglich (s.a. auch Abschnitt 4.5.3). Die wichtigsten Gründe sind:

- Randomisierung: Nach Kenntnis der klaren Überlegenheit von Sofosbuvir aus den Phase 2-Studien gab es keine Unsicherheit, welche der gegenübergestellten Therapien besser sein würde. Ein wissenschaftliches Grundprinzip, auch Equipoise genannt, beschreibt in diesem Zusammenhang, dass sich die randomisierte Zuweisung von Patienten in Studienarme nur dann rechtfertigen lässt, wenn die Effekte der Intervention unsicher sind (66),(67). Die Intention der Randomisierung, nämlich einen möglichen Selektions-Bias zu minimieren, würde durch die zu erwartende massive Verzerrung aufgrund der bekannten Interferon-bedingten schweren Nebenwirkungen ins Gegenteil verkehrt.
- Verblindung: Eine Verblindung wäre schwierig, da die auftretenden Nebenwirkungen im Interferon-Arm zu einer "klinischen" Entblindung führen würden. Der notwendige Vergleich einer Injektion mit einer oralen Darreichungsform hätte nur unter großem Aufwand verblindet werden können (Double-Dummy-Design) (68).
- Rekrutierung: Da Patienten über die Vorteile von Sofosbuvir im Sinne eines "Informed Consent" informiert werden, ist insbesondere mit Rekrutierungsschwierigkeiten und hohen Abbruchraten zu rechnen.
- Eine kontrollierte Studie hätte aufgrund der längeren Behandlungszeit im Kontrollarm sehr viel länger gedauert. Der Zugang zu einer wichtigen Innovation insbesondere bei Patienten mit hohem therapeutischen Bedarf, hätte sich daher unverantwortlicher Weise verzögert. Die beschleunigten Zulassungsverfahren in Europa und den USA untermauert die Notwendigkeit des schnellsten Patientenzugangs zu Sofosbuvir.

Im Rahmen der Beratungsgespräche mit nationalen und internationalen Zulassungsbehörden (FDA, MHRA und MPA) zum klinischen Entwicklungsprogramm von Sofosbuvir wurde daher vereinbart, die Wirksamkeit und Sicherheit von Sofosbuvir in Kombination mit PEG und RBV nicht anhand direkter Vergleichsstudien mit einem aktiven Komparator- (Standardtherapie) oder Placebokontrollarm sondern auf Basis eines historischen Vergleichs zu zeigen (69, 70) (68) (71).

In Übereinstimmung mit relevanten Guidelines zur Auswahl von Kontrollgruppen (72) sowie den CHMP Guidelines zu HCV (Version 2009 und Draft 2011; (73),(74) haben diese Argumente die Zulassungsbehörden FDA und EMA überzeugt, das einarmige Studiendesign auf

Basis eines historischen Vergleichs zu befürworten und zu genehmigen: (Quelle für das folgende Zitat: (75); (Übersetzung))

Gilead Sciences, Inc. wird zusätzliche Informationen liefern bezügl. dessen, was abgestimmt wurde in Bezug auf die Akzeptanz eines historischen Kontrollarms anstelle eines aktiven Komparators in Form des aktuellen Standards (SOC) für Behandlungsstudien bei HCV. Die Protokolle zu den MPA (Medical Products Agency, Sweden)- und MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, UK)-Treffen wurden kürzlich an die PMDA (Pharmaceuticals Medical Devices Agency, Japan) geschickt. Es wurde mit diesen Zulassungsbehörden eine definitive Übereinkunft erreicht, dass ein historischer Kontrollarm in der Sofosbuvir-Phase 3-Studie GS-US-334-0110 (**NEUTRINO**) und der Phase 3-Studie zur Fix-Dosis-Kombination GS US 337-0102 (ION-1), die beide derzeit bei therapienaiven Patienten durchgeführt werden.

Gleichermaßen hat die US-FDA das Design der laufenden Studie GS-US-334-0108 (**FUSION**) bei therapieerfahrenen GT 2- und 3-Patienten akzeptiert. Diese Studie umfasst keinen SOC-Arm und vergleicht SVR-Raten mit einer angenommenen spontanen Response-Rate. Die US-FDA hat festgestellt, dass diese Studie in die Zulassung mit eingehen kann.

Behörde	Datum Korrespondenz der Behörde	Thema
FDA	15. Juni 2012	GS-US-334-0110 (NEUTRINO): Zustimmung zu historischem Kontroll-Design und Kontroll-SVR-Rate von 60% bei therapienaiven Patienten mit GT 1,4,5,6 Außerdem kann die Kontroll-Rate (SVR-Berechnung) verwendet werden für das Design der GS-7977 + GS-5885 Fix-Dosis-Kombinationen (FDC)-Studie bei therapienaiven Patienten mit GT 1 (GS-US-337-0102).
FDA	24. September 2012	GS-US-334-0108 (FUSION): FDA stimmt dem vorgeschlagenen Studiendesign zu, das keinen Komparator basierend auf dem derzeitigen Behandlungsstandard vorsieht; die einzige Empfehlung war, den statistischen Ansatz im Hinblick auf den Referenzarm zu vereinfachen und dass die Zulassung sich nicht auf historische Kontrolldaten beziehen wird.
FDA	15. Oktober 2012	(Akzeptanz von Studiendesigns und Daten, die in NDA (new drug application) einbezogen werden) FDA stimmt zu, dass globales Phase 3-Programm für GS-7977 ausreichend Information liefert, um die Einreichung für eine NDA (new drug application) zu unterstützen.
MPA (Sweden)	7. Juni 2012 (Scientific Advice) – kürzlich zu PMDA geschickt	GS-US-334-0110 (NEUTRINO): Zustimmung der MPA zu historischer Kontrolle für NEUTRINO

Behörde	Datum Korrespondenz der Behörde	Thema
		Die MPA stellt außerdem fest, dass das Fehlen eines aktiven Kontroll/Placebo-Arms in Studien mit GS-7977 und der GS-7977/GS-5885-Fix-Dosis-Kombination ohne Bedeutung ist, wenn das Ergebnis hohe SVR-Raten zeigt.
MHRA	4. Juli 2012 – kürzlich zu PMDA geschickt	GS-US-334-0110 (NEUTRINO): MHRA betrachtet eine kontrollierte Studie (aktiver Kontroll/Placebo-Arm) als nicht durchführbar

Wie mit den Zulassungsbehörden abgestimmt, erfolgte die Fallzahlschätzung für die NEUTRINO-Studie auf Grundlage einer historischen SVR-Rate von rund 60% (76),(21). Da es sich um die wesentliche Zulassungstudie für Patienten mit CHC durch GT 1 handelt, sollen die Ergebnisse hier dargestellt werden. Zusätzlich wird in historischen Vergleichen das Sofosbuvir-basierte Therapieregime den Vergleichstherapien Proteasehemmer/PEG/RBV bzw. PEG/RBV gegenübergestellt.

Darüber hinaus gibt es Ergebnisse zur Anwendung eines 24-wöchigen Interferon-freien Therapieregimes aus SOF/RBV bei Patienten mit CHC durch GT 1. Die Ergebnisse dieser Studien sollen ebenfalls als weitere Untersuchungen dargestellt werden, da sie relevant sind für die Behandlung von Patienten mit CHC durch GT 1, bei denen eine Interferon-basierte Therapie nicht in Frage kommt.

Patienten mit CHC durch HCV-GT 2, die erfolglos vorbehandelt sind und Patienten mit CHC durch HCV-GT 3

Für therapie-naive Patienten mit CHC durch den GT 2 sowie für Patienten mit CHC durch GT 2, die für eine Interferon-basierte Therapie nicht in Frage kommen, werden Ergebnisse aus den RCT POSITRON und FISSION im Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt. Darüber hinaus wurde die Anwendung von SOF/RBV bei therapieerfahrenen Patienten mit GT 2,3-Infektion in der nicht kontrollierten, randomisierten Studie FUSION untersucht. Wie bereits erwähnt, hat die FDA diese Studie ebenfalls für die Zulassung anerkannt (s.o.) und auch die EMA hat die Studie für die Zulassung berücksichtigt (s. z.B. SPC Sovaldi (77)). Für therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 2 liegen außerdem Zwischenergebnisse aus der RCT VALENCE vor, die ebenfalls hier berichtet werden (s.a.u.).

Patienten mit CHC durch den GT 3 wurden in Bezug auf die Therapie bislang den Patienten mit GT 2 als ähnlich angesehen, so dass sie in allen Leitlinien zusammengefasst betrachtet werden (10). Entsprechend wurde bei der Planung der Sofosbuvir-Studien davon ausgegangen, dass die Genotypen 2 und 3 auf eine Sofosbuvir-basierte Therapie ähnlich ansprechen würden und sie daher – wie bisher – zusammengefasst betrachtet werden können. Vor diesem Hintergrund wurde in den RCT POSITRON und FISSION die 12-wöchige Anwendung von SOF/RBV kontrolliert geprüft. Bei der Auswertung dieser Studien stellte sich jedoch heraus, dass die Wahrscheinlichkeit für eine dauerhafte Viruselimination (SVR) bei Patienten mit

CHC durch den GT 3 geringer ist als bei GT 2-Infektion (siehe Abschnitt 4.3.1.3.4). Aus diesem Grund wurde in der ebenfalls Placebo-kontrollierten RCT VALENCE der Placebo-Arm aufgelöst und alle Patienten mit CHC durch den GT 3 erhielten eine insgesamt 24-wöchige Therapie mit SOF/RBV. Diese Anwendungsdauer entspricht der Zulassung von Sofosbuvir und daher werden die Zwischenergebnisse der VALENCE-Studie hier dargestellt. Die Studie ist allerdings noch nicht abgeschlossen, so dass zum Zeitpunkt der Vorlage des Dossiers nur Ergebnisse zum Endpunkt SVR12 sowie zu UE vorgestellt werden können.

Sowohl für therapieerfahrene Patienten mit CHC durch den GT 2, die für eine Interferon-basierte Therapie in Frage kommen, als auch für Patienten mit CHC durch den GT 3 ist es nicht möglich, einen adjustierten indirekten Vergleich durchzuführen, weil Sofosbuvir nicht in Studien mit einem geeigneten Brückenkomparator geprüft wurde. Daher werden für diese Patienten historische Vergleiche vorgelegt.

Therapienaive Patienten mit CHC durch HCV-GT 4(5,6)

Infektionen mit dem HCV-GT 4(5,6) haben in Deutschland nur einen geringen Anteil an allen Patienten mit CHC (siehe Modul 3 des Dossiers). Patienten mit GT 4 und zulassungskonformer Behandlung mit Sofosbuvir wurden in der Studie NEUTRINO eingeschlossen. Die Ergebnisse werden dargestellt und ein historischer Vergleich durchgeführt.

Patienten mit CHC und einer Ko-Infektion mit dem HIV

Bei gleichzeitiger HIV/HCV-Infektion wird derzeit eine Therapie der HCV-Infektion empfohlen für Patienten, bei denen die Wahrscheinlichkeit für ein dauerhaftes virologisches Ansprechen hoch ist (78).

Die geprüfte Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin ist Interferon-frei. Vergleiche mit einer Interferon-basierten Therapie sind schwierig, da eine Therapie über 48 Wochen im Vergleichsarm erforderlich wäre. Unter der Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin ist die Therapiedauer viel kürzer und der zu erwartende Therapieerfolg ist höher. Außerdem sind keine Interferon-bedingten UE zu erwarten, für die HIV-Patienten empfindlicher sind. Es war außerdem zu erwarten, dass die Wirksamkeit von Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin genauso hoch ist wie bei CHC-Patienten ohne HIV-Ko-Infektion. Daher wurde in der Studie PHOTON auf den direkten Vergleich mit einer Interferon-basierten Therapie (Peginterferon in Kombination mit Ribavirin, die als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt wurde) verzichtet.

Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) und bevorstehender Lebertransplantation

In Abwesenheit einer Behandlung ist die Infektion des Spenderorgans nach einer Lebertransplantation nahezu universell und das Wiederauftreten der Hepatitis nach einer Transplantation häufig sehr aggressiv. Aus diesem Grund haben Patienten, die wegen einer HCV-Infektion transplantiert werden, eine schlechtere Prognose im Vergleich zu Patienten, die aus anderen Gründen transplantiert werden. Für Patienten mit HCC, für die eine Transplantation ansteht, gibt es in der aktuellen deutschen Leitlinie keine speziellen Hinweise zur Durchführung einer

antiviralen Therapie (10). Es gibt keine Standard-Behandlung für Patienten mit CHC, bei denen es nach Transplantation zu einer Re-Infektion des Spenderorgans kommt (79). Die derzeit verfügbaren Interferon-basierten Therapieregime sind vergleichsweise gering wirksam, werden schlecht vertragen und sind zudem nicht zugelassen für Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose oder für Patienten, die auf eine Transplantation warten.

Es wurde daher die Anwendung von SOF/RBV in einer einarmigen Studie geprüft bei Patienten mit CHC und HCC, die auf der Warteliste für eine Transplantation stehen. Zu begründen ist dies wie folgt:

- Wie ausgeführt, gibt es keine standardisierte Vorgehensweise bei diesen Patienten
- Es besteht ein hoher therapeutischer Bedarf, denn bei 10 bis 40% der Patienten entwickelt sich innerhalb von 10 Jahren nach Transplantation eine Transplantatzirrhose aufgrund der HCV-Infektion (10), so dass es für Langzeit-Prognose von größter Relevanz ist, möglichst vor Transplantation das HCV zu eliminieren. Ganz abgesehen davon, dass das HCC die Haupttodesursache infolge der Zirrhose darstellt und die Einjahresüberlebensraten nur zwischen 39 und 42% liegen (80).

Da die vorliegenden Ergebnisse für Sofosbuvir relativ gute Erfolgsaussichten bei guter Verträglichkeit erwarten lassen, stellt sich auch hier die Frage, inwieweit ein vergleichendes Studiendesign gerade bei dieser Patientengruppe ethisch überhaupt vertretbar wäre. Auch der Entwurf der CHMP-Richtlinie zur Prüfung von direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA) zur Behandlung der CHC weist darauf hin, dass einarmige Studien bei Transplantationspatienten durchgeführt werden können, wenn ein Vorteil bei Nicht-Transplantationspatienten mit jeweils relevantem Genotyp und Stadium der Lebererkrankung nachgewiesen wurde. Solche einarmigen Studien, die Daten zur Pharmakokinetik, Sicherheit und zum virologischen Ansprechen einschließlich SVR liefern, können ausreichen um eine Indikation zu unterstützen, vorausgesetzt, die antivirale Aktivität ist vergleichbar der bei Nicht-Transplantationspatienten. Patienten mit dekompenzierter Lebererkrankung, bei denen der „Standard of Care“ nicht eingesetzt werden kann, stellen eine wichtige Zielpopulation für DAA dar, unabhängig davon, ob die Patienten in der Prä-Transplantationsphase sind oder nicht. (73)

Für Patienten mit HCC vor Transplantation können nachfolgend keinerlei vergleichende Ergebnisse gezeigt werden, weil bislang keine historische Studie durchgeführt wurde, in der die antivirale Therapie vor der Transplantation begonnen wurde. Das Fehlen entsprechender historischer Studien ist ein weiteres Indiz dafür, dass die hier betrachteten Patienten sehr schwer zu behandeln sind.

Die Bedeutung der Interferon-freien Behandlung von Patienten mit HCC und bevorstehender Lebertransplantation ist immens. Der hohe therapeutische Bedarf veranlasste sowohl das BfArM als auch die EMA vor der Zulassung von Sofosbuvir ein Compassionate-Use-Programm für diese Patientengruppe zu genehmigen (81),(82).

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.2 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-79: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ¹⁾	Therapiearme
ATOMIC P7977-0724	ja	Abgeschlossen SVR24-Final-Report	23.03.2011- 27.08.2012	SOF/RBV/PEG 12W, SOF/RBV/PEG 24W, SOF/RBV/PEG 12W plus danach SOF 12W oder plus danach SOF/RBV 12W
ELECTRON P7977-0523	ja	Laufend SVR12- Interim-Report	18.11.2010- 26.07.2012 (Interim-Database)	In Interim-Report: SOF/RBV 12W (GT 2,3), SOF/PEG/RBV 4W plus dann SOF/RBV 8W (GT 2,3), SOF/PEG/RBV 8W plus dann SOF/RBV 4W (GT 2,3), SOF/PEG/RBV 12W(GT 2,3), SOF 12W (GT 2,3), SOF/PEG/RBV 8W (GT 2,3), SOF/RBV 12W (GT 1), SOF/RBV 12W (GT 1naiv), SOF/RBV 12W (GT 2,3)
FUSION GS-US-334-0108	ja	Abgeschlossen SVR12- Interim-Report SVR24-Final- Synoptic- Report	04.06.2012- 08.05.2013	SOF/RBV 12W, SOF/RBV 16W
LONESTAR-2 GS-US-334-0151	ja	Laufend	01.02.2013- 30.11.2013 (finale Dateneinholung)	SOF/RBV/PEG 12W (GT2,3)
NEUTRINO GS-US-334-0110	ja	Abgeschlossen SVR12- Interim-Report SVR24-Final- Synoptic- Report	18.06.2012- 16.04.2013	SOF/RBV/PEG 12W
P7977-2025	ja	Laufend Interim- Synoptic- Report Study Sum-	27.03.2012- voraussichtlich 12.02.2015	SOF/RBV bis 48W oder bis zur Lebertransplantation

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ¹⁾	Therapiearme
mary				
PHOTON GS-US-334-0123	ja	Laufend SVR4-Interim-Synoptic-Report SVR12-Second-Interim-Synoptic-Report	20.07.2012-30.09.2013	SOF/RBV 12W (GT 2,3), SOF/RBV 24W (GT 2,3), SOF/RBV 24W (GT 1)
PHOTON-2 GS-US-334-0124	ja	Laufend	01.01.2013-30.04.2014	SOF/RBV 12W SOF/RBV 24W
PROTON P7977-0422	ja	Abgeschlossen SVR24-Final-Report	16.08.2010-11.05.2012	SOF200/PEG/RBV 12W plus dann PEG/RBV 36W (GT 1), SOF400/PEG/RBV 12W plus dann PEG/RBV 36W (GT 1), Placebo/PEG/RBV 48W (GT1), SOF400/PEG/RBV 12W (GT 2,3)
QUANTUM P2938-0721	ja	Abgeschlossen SVR12-Interim-Report	14.09.2011-04.09.2012 (Interim-Database)	9 explorative Arme: GS-0938/Placebo 12W GS-0938/SOF 12W Placebo/SOF/RBV 12W GS-0938/SOF/RBV 12W GS-0938/Placebo 24W GS-0938/SOF 24W Placebo/SOF/RBV 24W GS-0938/SOF/RBV 24W Placebo 24W- zurückgestellt, rerandomisiert zu aktiver Gruppe
VALENCE GS-US-334-0133	ja	Laufend SVR12-Interim-Synoptic-Report	19.09.2012-02.10.2013 (Interim-Database)	Placebo 12W (GT 2,3), SOF/RBV 12W (GT2), SOF/RBV 12W (GT3), SOF/RBV 24W (GT3)
GS-US-334-0109	nein	Laufend	01.06.2012-31.07.2014 (finale Dateneinholung)	SOF/RBV 12/24W SOF/RBV/PEG 12W
GS-US-334-0114	nein	Laufend	01.10.2012-	SOF/RBV 12W

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ¹⁾	Therapiearme
			30.11.2013 (finale Dateneinholung)	SOF/RBV 24W
GS-US-334-0118	nein	Laufend	02.2013- voraussichtlich 06.2014	SOF/RBV 12W
GS-US-334-0119	nein	Laufend	01.06.2013- 30.04.2014 (finale Dateneinholung)	SOF/RBV 16W SOF/RBV 12W
GS-US-334-0125	nein	Laufend	01.11.2012- 31.08.2014 (finale Dateneinholung)	SOF/RBV 48W 24W Beobachtung, dann SOF/RBV 48W
GS-US-334-0126	nein	laufend	01.10.2012- 31.01.2014 (finale Dateneinholung)	SOF/RBV 24W
GS-US-334-0138	nein	Laufend	01.03.2013- 31.03.2014 (finale Dateneinholung)	SOF/RBV 12W SOF/RBV 24W
GS-US-334-0139	nein	Laufend	unbekannt	SOF/RBV 24W, SOF/PEG/RBV 24W
GS-US-334-0153	nein	Laufend	01.0.2013- 31.12.2014 (finale Dateneinholung)	SOF/RBV 16W SOF/RBV 24W SOF/PEG/RBV 12W
IN-US-334-0141	nein	Laufend	unbekannt	SOF/RBV
IN-US-334-0143	nein	Laufend	unbekannt	SOF/PEG/RBV
Osinusi 2013, NIAID-sponsored study 11-I-0258, SPARE,	ja	Abgeschlossen	12.09.2011- 20.12.2012	Part 1: SOF + RBV Part 2: SOF/RBV (gewichtsabhängig) 24W SOF/RBV (niedrige Dosis) 24W
Janssen-Cilag- sponsored study HPC2002	ja	Laufend	01.01.2012- 30.01.2014	SMV/SOF/RBV 24W SMV/SOF 24W SMV/SOF/RBV 12W SMV/SOF 12W
BMS-sponsored study AI444040	ja	Laufend	unbekannt	<u>GT 1:</u> DCV/SOF 7D, anschließend SOF 23W

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abge- schlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ¹⁾	Therapiearme
				DCV/SOF 24W DCV/SOF/RBV 24W DCV/SOF 12W DCV/SOF/RBV 12W <u>GT 2,3:</u> DCV/SOF 7D, anschließend SOF 23W DCV/SOF 24W DCV/SOF/RBV 24W
1) Sofern kein Studienbericht zur Verfügung stand, wurden die Angaben aus www.clinicaltrials.gov entnommen. Abkürzungen: D: Tage; DCV: Daclatasvir; HCV: Hepatitis-C-Virus; PEG: Peginterferon alfa-2a; RBV: Ribavirin; SMV: Simeprevir; SOF: Sofosbuvir; W: Wochen				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-79 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information in Tabelle 4-79 ist der 19. November 2013.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-79 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-80: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
FISSION	RCT, berücksichtigt in Abschnitt 4.3.1
PHOTON-2	Laufende Studie, zu der noch keine Ergebnisse vorliegen
POSITRON	RCT, berücksichtigt in Abschnitt 4.3.1
PROTON	Geprüfte Therapieregime entsprechen nicht der aktuellen Zulassung von Sofosbuvir
GS-US-334-0109	Laufende Studie, zu der noch keine Ergebnisse vorliegen
GS-US-334-0114	Laufende Studie, zu der noch keine Ergebnisse vorliegen
GS-US-334-0118	Laufende Studie, zu der noch keine Ergebnisse vorliegen
GS-US-334-0119	Laufende Studie, zu der noch keine Ergebnisse vorliegen
GS-US-334-0125	Laufende Studie, zu der noch keine Ergebnisse vorliegen
GS-US-334-0126	Laufende Studie, zu der noch keine Ergebnisse vorliegen
GS-US-334-0138	Laufende Studie, zu der noch keine Ergebnisse vorliegen
GS-US-334-0139	Laufende Studie, zu der noch keine Ergebnisse vorliegen
GS-US-334-0153	Laufende Studie, zu der noch keine Ergebnisse vorliegen
IN-US-334-0141	Laufende Studie, zu der noch keine Ergebnisse vorliegen
IN-US-334-0143	Laufende Studie, zu der noch keine Ergebnisse vorliegen
Janssen-Cilag-sponsored study HPC2002	Laufende Studie mit teilweise noch nicht zugelassenen Wirkstoffen
BMS-sponsored study AI444040	Laufende Studie mit teilweise noch nicht zugelassenen Wirkstoffen

4.3.2.3.3 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten

Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

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

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

Zur Identifizierung aller relevanten Studien zu Sofosbuvir in Bezug auf weitere Untersuchungen wurde die bibliografische Literaturrecherche am 23.08.2013 durchgeführt und am 04.12.2013 aktualisiert.

Es wurden insgesamt n = 424 Treffer identifiziert (Siehe Anhang 4-A zum Ablauf der Literaturrecherche). Nach Ausschluss von Duplikaten (n = 82) verblieben n = 342 Treffer, für die die Titel- und Abstract-Sichtung durchgeführt wurde. Anhand der definierten Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchung wurden 325 Publikationen nach der Titel- und Abstract-Sichtung ausgeschlossen. Es verblieben also 17 Volltexte, für die eine Sichtung durchzuführen war. Final verblieben 5 Studien, die durch die systematische bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurden.

Eingeschlossene Studien zur Anwendung von Sofosbuvir für weitere Untersuchungen

Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. New England Journal of Medicine.368(1):03.

Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, Hassanein T, Davis MN, Demicco M, et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): An open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. The Lancet.381(9883):2013.

Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, Kowdley KV, Poordad FF, Sheikh AM, et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: A randomised, double-blind, phase 2 trial. The Lancet Infectious Diseases.13(5):May.

Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. NEnglJMed. [10.1056/NEJMoa1214853 doi]. 2013;368(20):1878-87.

Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ, Bon D, Heytens L, Nelson A, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. JAMA. [1733720 pii ;10.1001/jama.2013.109309 doi]. 2013;310(8):804-11.

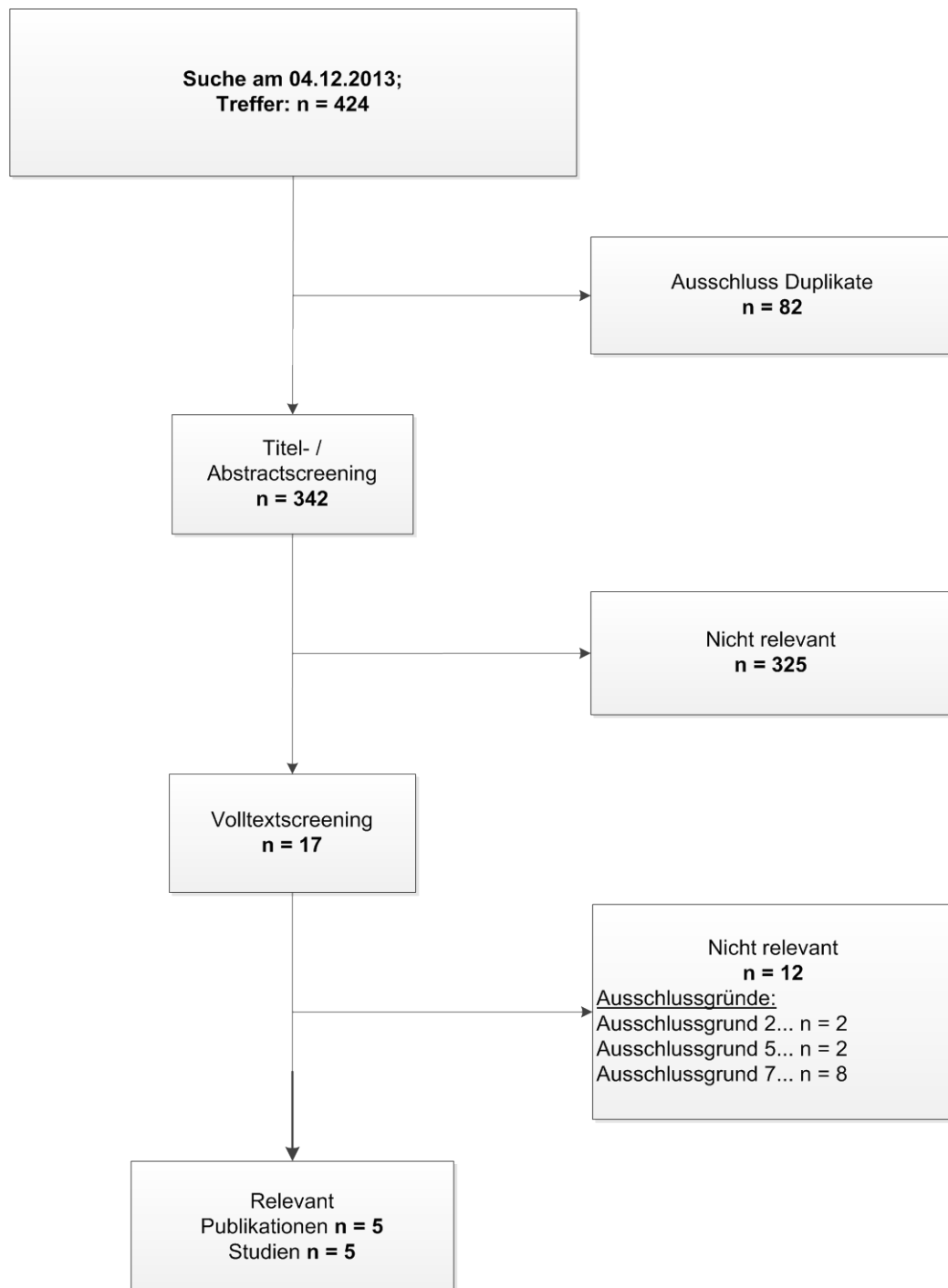


Abbildung 47: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien zur Anwendung von Sofosbuvir für weitere Untersuchungen (historische Vergleiche)

Zur Identifizierung von relevanten randomisierten, kontrollierten Studien zur Triple-Therapie mit PI/PEG/RBV wurde die bibliografische Literaturrecherche für historische Vergleiche am 03.07.2013 durchgeführt und ab dem 11.11.2013 (in Pubmed am 11.11.2013, in Embase am 13.11.2013 sowie in Cochrane Library am 14.11.2013) aktualisiert.

Es wurden insgesamt n = 656 Treffer identifiziert (Siehe Anhang 4-A zum Ablauf der Literaturrecherche). Nach Ausschluss von Duplikaten (n = 109) verblieben n = 547 Treffer für die Titel- und Abstractsichtung. Von diesen wurden n = 527 als nicht der Fragestellung entsprechend klassifiziert und dementsprechend ausgeschlossen. Insgesamt verblieben n = 20 Publikationen für die Volltext-Sichtung. Von diesen erfüllten n = 18 nicht die Einschlusskriterien, somit konnten 2 Publikationen eingeschlossen werden. Im Anhang 4-C sind im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Publikationen unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Eingeschlossene Studien zur Anwendung der Kombination Proteasehemmer/Peginterferon/Ribavirin für weitere Untersuchungen

Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2011 Jun 23; 364 (25): 2405-16.

Marcellin P, Forns X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2011 Feb;140 (2): 459-68

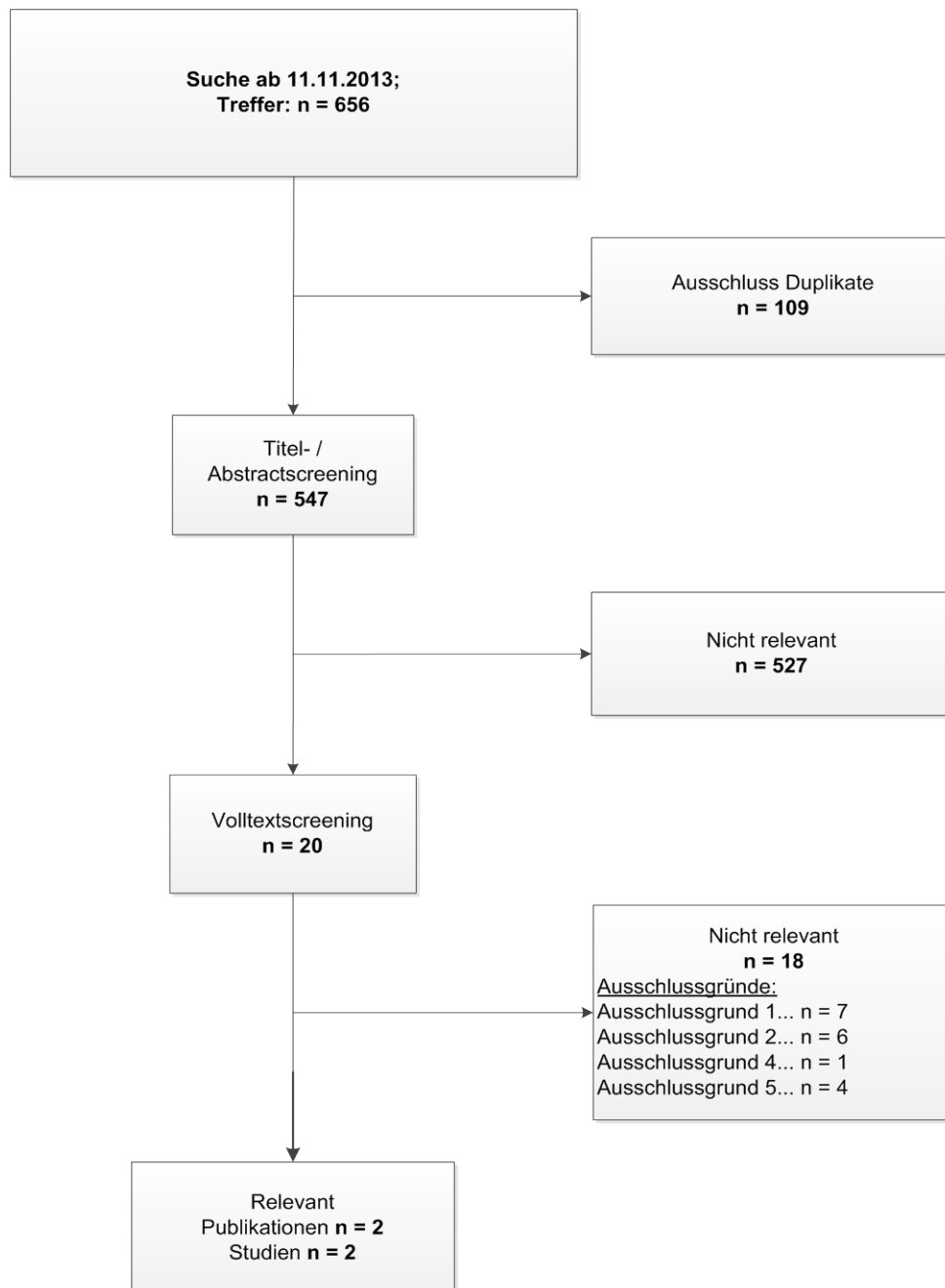


Abbildung 48: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien zu Anwendung der Triple-Therapie mit PI/PEG/RBV für weitere Untersuchungen (historische Vergleiche)

Zur Identifizierung von relevanten randomisierten, kontrollierten Studien zur Anwendung der dualen Therapie mit PEG/RBV wurde die bibliografische Literaturrecherche für historische Vergleiche am 15.08.2013 durchgeführt und am 15.11.2013 aktualisiert.

Es wurden insgesamt n = 4044 Treffer identifiziert (Siehe Anhang 4-A zum Ablauf der Literaturrecherche). Nach Ausschluss von Duplikaten (n = 1411) verblieben n = 2633 Treffer, für die die Titel- und Abstract-Sichtung durchgeführt wurde. Anhand der definierten Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit dualer Therapie wurden 2461 Publikationen nach der Titel- und Abstract-Sichtung ausgeschlossen. Es verblieben also 172 Volltexte, für die eine Sichtung durchzuführen war. Auf Basis dieser Volltextsichtung wurden final 29 relevante Publikationen für 28 Studien durch die systematische bibliografische Literaturrecherche identifiziert.

Eingeschlossene Studien zur Anwendung der Kombination Peginterferon/Ribavirin für weitere Untersuchungen

Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, Lampasi F, Di Costanzo GG, Lanza AG, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*. 2010 Jan;138(1):116-22

Assem M, Yousri M. Impact of pentoxifylline and vitamin e on ribavirin-induced haemolytic anaemia in chronic hepatitis C patients: an egyptian survey. *Int JHepatol*. [10.4061/2011/530949 doi]. 2011;2011:530949.

Benhamou Y, Moussalli J, Ratzu V, Lebray P, De BK, De MS, et al. Telaprevir Activity in Treatment-Naive Patients Infected Hepatitis C Virus Genotype 4: A Randomized Trial. *J Infect Dis*. [jit274 pii ;10.1093/infdis/jit274 doi]. 2013.

Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA*. [292/23/2839 pii ;10.1001/jama.292.23.2839 doi]. 2004;292(23):2839-48.

Ferenci P, Brunner H, Laferl H, Scherzer TM, Maieron A, Strasser M, et al. A randomized, prospective trial of ribavirin 400 mg/day versus 800 mg/day in combination with peginterferon alfa-2a in hepatitis C virus genotypes 2 and 3. *Hepatology*. 2008 Jun;47(6):1816-23.

Foster GR, Hezode C, Bronowicki JP, Carosi G, Weiland O, Verlinden L, et al. Telaprevir alone or with peginterferon and ribavirin reduces HCV RNA in patients with chronic genotype 2 but not genotype 3 infections. *Gastroenterology*. 2011 Sep;141(3):881-9 e1.

Hassanein T, Cooksley G, Sulkowski M, Smith C, Marinos G, Lai MY, et al. The impact of peginterferon alfa-2a plus ribavirin combination therapy on health-related quality of life in chronic hepatitis C. *JHepatol*. [10.1016/j.jhep.2003.12.014 doi ;S0168827803006585 pii]. 2004;40(4):675-81.

Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. [10.1056/NEJMoa1012912 doi]. 2011;364(25):2405-16

Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013;368(20):1867-77.

Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Supplementary Appendix to: Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013.

Kamal SM, Ahmed A, Mahmoud S, Nabegh L, El GI, Obadan I, et al. Enhanced efficacy of pegylated interferon alpha-2a over pegylated interferon and ribavirin in chronic hepatitis C genotype 4A randomized trial and quality of life analysis. *Liver Int*. [10.1111/j.1478-3231.2010.02435.x doi]. 2011;31(3):401-11.

Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*. 2010;376:705-16.

Lagging M, Langeland N, Pedersen C, Færkkel, M, Buhl MR, Morch K, et al. Randomized comparison of 12 or 24 weeks of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection. *Hepatology*. 2008;47:1837-45.

Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martinez E, Miquel R, Sanchez-Tapias JM, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS*. 2004;18:F27-F36.

Laguno M, Cifuentes C, Murillas J, Veloso S, Larrousse M, Payeras A, et al. Randomized trial comparing pegylated interferon -2b versus pegylated interferon -2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. *Hepatology*. 2009;49(1):2009.

Mangia A, Bandiera F, Montalto G, Mottola L, Piazzolla V, Minerva N, et al. Individualized treatment with combination of Peg-interferon alpha 2b and ribavirin in patients infected with HCV genotype 3. *J Hepatol*. [S0168-8278(10)00694-X pii ;10.1016/j.jhep.2010.04.042 doi]. 2010;53(6):1000-5.

Manns M, Zeuzem S, Sood A, Lurie Y, Cornberg M, Klinker H, et al. Reduced dose and duration of peginterferon alfa-2b and weight-based ribavirin in patients with genotype 2 and 3 chronic hepatitis C. *J Hepatol*. [S0168-8278(11)00012-2 pii ;10.1016/j.jhep.2010.12.024 doi]. 2011;55(3):554-63.

Nelson DR, Benhamou Y, Chuang WL, Lawitz EJ, Rodriguez-Torres M, Flisiak R, et al. Al-binterferon Alfa-2b was not inferior to pegylated interferon-alpha in a randomized trial of patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 or 3. *Gastroenterology*. 2010 Oct;139(4):1267-76.

Pockros PJ, Jensen D, Tsai N, Taylor R, Ramji A, Cooper C, et al. JUMP-C: A randomized trial of mericitabine plus pegylated interferon alpha-2a/ribavirin for 24 weeks in treatment-naive HCV genotype 1/4 patients. *Hepatology*. [10.1002/hep.26275 doi]. 2013;58(2):514-23.

Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *NEnglJMed*. [10.1056/NEJMoa1010494 doi]. 2011;364(13):1195-206.

Rodriguez-Torres M, Slim J, Bhatti L, Sterling R, Sulkowski M, Hassanein T, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for HIV-HCV genotype 1 coinfectd patients: a randomized international trial. *HIV Clin Trials*. 2012 May-Jun;13(3):142-52.

Rossignol JF, Elfert A, El GY, Keeffe EB. Improved virologic response in chronic hepatitis C genotype 4 treated with nitazoxanide, peginterferon, and ribavirin. *Gastroenterology*. 2009;136:856-62.

Scotto G, Fazio V, Fornabaio C, Tartaglia A, Di TR, Saracino A, et al. Peg-interferon alpha-2a versus Peg-interferon alpha-2b in nonresponders with HCV active chronic hepatitis: a pilot study. *JInterferon Cytokine Res*. [10.1089/jir.2007.0116 doi]. 2008;28(10):623-9.

Shiffman ML, Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology*. 2004;126:1015-23.

Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, Price A, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology*. 2007;46:371-9.

Sulkowski M, Pol S, Mallolas J, Fainboim H, Cooper C, Slim J, et al. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. *Lancet InfectDis*. [S1473-3099(13)70149-X pii ;10.1016/S1473-3099(13)70149-X doi]. 2013;13(7):597-605.

Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, Bsharat M, Mahnke L, Rockstroh JK, et al. Combination Therapy With Telaprevir for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection in Patients With HIV: A Randomized Trial. *AnnInternMed*. [1688398 pii ;10.7326/0003-4819-159-2-201307160-00654 doi]. 2013;159(2):86-96.

Wedemeyer H, Jensen D, Herring R, Jr., Ferenci P, Ma MM, Zeuzem S, et al. PROPEL: A randomized trial of mericitabine plus peginterferon alpha-2a/ribavirin therapy in treatment-naive HCV genotype 1/4 patients. Hepatology. [10.1002/hep.26274 doi]. 2013;58(2):524-37.

Zeuzem S, Pawlotsky JM, Lukasiewicz E, Von WM, Goulis I, Lurie Y, et al. International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. JHepatol. 2005;43(2):250-7.

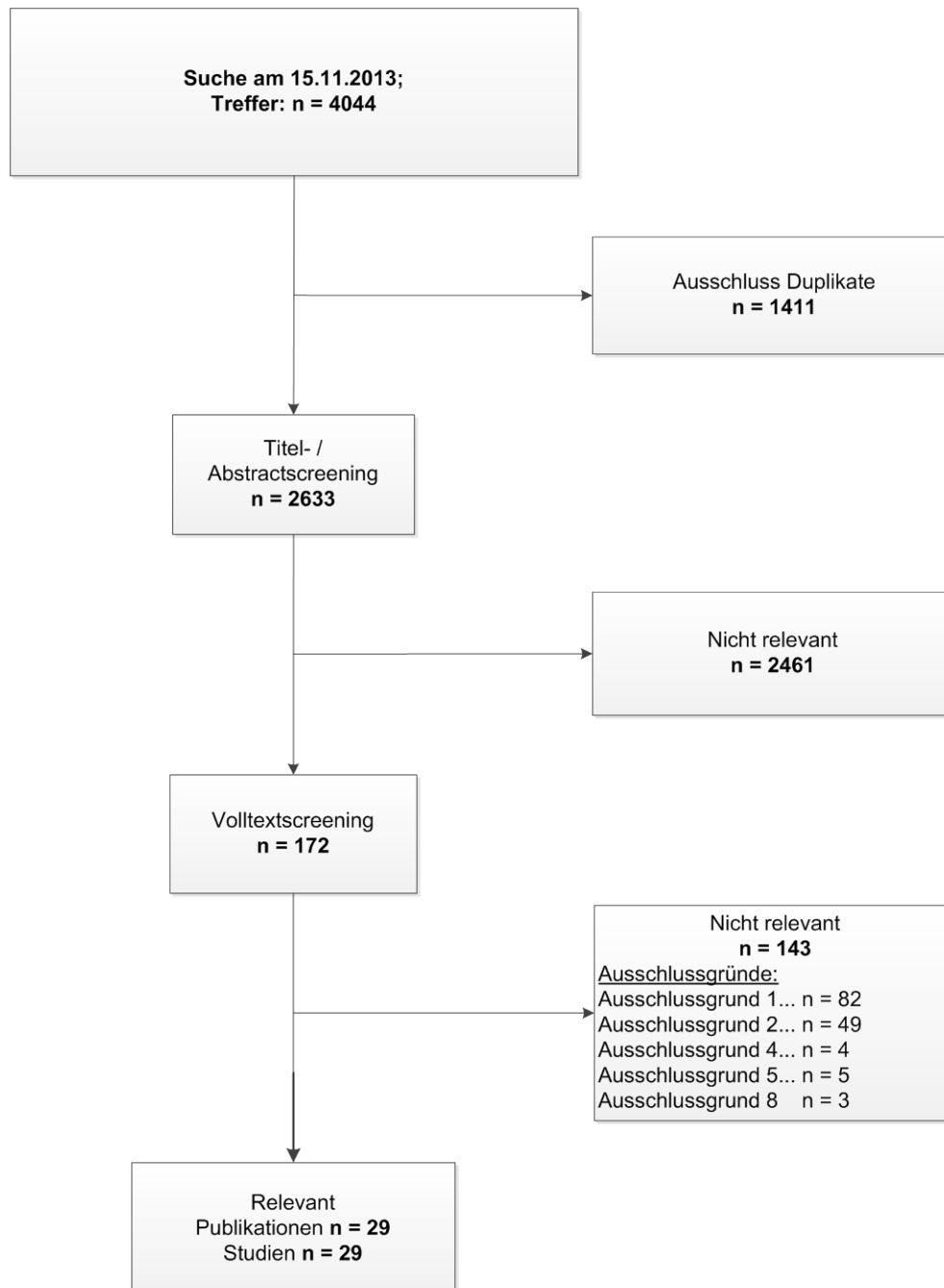


Abbildung 49: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien zur Anwendung der dualen Therapie mit PEG/RBV für weitere Untersuchungen (historische Vergleiche)

4.3.2.3.4 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 4-80) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-81: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
ACCELERATE	clinicaltrials.gov (83-85)	nein	ja	abgeschlossen
ADVANCE	clinicaltrials.gov (86-88)	nein	ja	abgeschlossen
ATOMIC	clinicaltrials.gov (89-91)	ja	ja	abgeschlossen
Benhamou 2013	clinicaltrials.gov (92-94)	nein	ja	abgeschlossen
ELECTRON	clinicaltrials.gov (95-97)	ja	ja	laufend
Foster 2011	clinicaltrials.gov (98-100)	nein	ja	abgeschlossen
FUSION	clinicaltrials.gov (101-103)	ja	ja	abgeschlossen
HALT-C	clinicaltrials.gov (104-106)	nein	ja	abgeschlossen
JUMP-C	clinicaltrials.gov (107-109)	nein	ja	abgeschlossen
Kamal 2011	clinicaltrials.gov (110-112)	nein	ja	abgeschlossen
Lagging 2008	clinicaltrials.gov (113-115)	nein	ja	abgeschlossen
LONESTAR-2	Clinicaltrials.gov (116-118)	ja	nein	laufend
Mangia 2010	clinicaltrials.gov (119-121)	nein	ja	abgeschlossen
Manns 2011	clinicaltrials.gov (122-124)	nein	ja	abgeschlossen
Marcellin 2011	clinicaltrials.gov (125-127)	nein	ja	abgeschlossen
Nelson 2010	clinicaltrials.gov (128-130)	nein	ja	abgeschlossen
NEUTRINO	clinicaltrials.gov (131-133)	ja	ja	abgeschlossen
Osinusi 2013	clinicaltrials.gov (134-136)	ja	ja	abgeschlossen
P7977-2025	clinicaltrials.gov (137-139)	ja	nein	laufend

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
PHOTON	clinicaltrials.gov (140-142)	ja	nein	laufend
PROPEL	clinicaltrials.gov (143-145)	nein	ja	abgeschlossen
QUANTUM	clinicaltrials.gov (146-148)	ja	nein	abgeschlossen
Rodriguez-Torres 2012	clinicaltrials.gov (149-151)	nein	ja	abgeschlossen
Rossignol 2009	clinicaltrials.gov (152-154)	nein	ja	abgeschlossen
SPRINT-1	clinicaltrials.gov (155-157)	nein	ja	abgeschlossen
SPRINT-2	clinicaltrials.gov (158-160)	nein	ja	abgeschlossen
Sulkowski 2013a	clinicaltrials.gov (161-163)	nein	ja	abgeschlossen
Sulkowski 2013b	clinicaltrials.gov (164-166)	ja	ja	abgeschlossen
VALENCE	clinicaltrials.gov (167-169)	ja	nein	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

4.3.2.3.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

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

Tabelle 4-82: Studienpool – weitere Untersuchungen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation ¹⁾ (ja/nein [Zitat])
Interventionelle Studien des pharmazeutischen Unternehmers einschließlich Studien zur Anwendung Interferon-freier Regime bei Patienten mit CHC durch HCV-GT 2,3 sowie spezielle Patientengruppen (HCC, HIV)						
FUSION	ja	ja	nein	ja (53)	ja (101-103)	ja (22, 45)
NEUTRINO	ja	ja	nein	ja (26),(170),(171)	ja (131-133)	ja (21)
PHOTON	ja	ja	nein	ja ^d (172)	ja (140-142)	nein
P7977-2025	ja	ja	nein	ja ^d (173)	ja (137-139)	nein
VALENCE	ja	ja	nein	ja ^d (174) (175)	Ja (167-169)	nein
Studien zur Anwendung eines Interferon-freien Regimes bei Patienten mit CHC durch HCV-GT 1						
QUANTUM	ja	ja	nein	ja (176) (177)	ja (146-148)	nein
Osinusi 2013	nein	nein	ja	ja (178)	ja (134-136)	Ja (179),(180)
Studien für einen historischen Vergleich bei therapienaiven Patienten mit CHC durch HCV-GT1						
ATOMIC	ja	ja	nein	ja (62)	ja (89-91)	Ja (64)
NEUTRINO	ja	ja	nein	ja [siehe oben]	ja (131-133)	ja (21)
ADVANCE	nein	nein	ja	nein	ja (86-88)	ja (181)
Marcellin 2011	nein	nein	ja	nein	ja (125-127)	ja (182)
Studien für einen historischen Vergleich bei therapienaiven Patienten mit CHC durch HCV-GT1 und Zirrhose						
NEUTRINO	ja	ja	nein	ja [siehe oben]	ja (131-133)	ja (21)
ADVANCE	nein	ja	nein	nein	ja (86-88)	ja (181)
SPRINT-1	nein	nein	ja	nein	ja (155-157)	ja (183)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation ¹⁾ (ja/nein [Zitat])
SPRINT-2	nein	nein	ja	nein	ja (158-160)	ja (184),(185)
PROPEL	nein	nein	ja	nein	ja (143-145)	ja (186)
Hassanein 2004	nein	nein	ja	nein	unklar	ja (187)
JUMP-C	nein	nein	ja	nein	ja (107-109)	ja (188)
Studien für historischen Vergleich bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch HCV-GT2						
FUSION	ja	ja	nein	ja (53),(53)	ja (101-103)	ja (22, 45)
VALENCE	ja	ja	nein	ja ^d (174),(175)	Ja (167-169)	nein
HALT-C	nein	nein	ja	nein	ja (104-106)	ja (189)
Scotto 2008	nein	nein	ja	nein	nein	ja (190)
Studien für historischen Vergleich bei therapie-naiven Patienten mit CHC durch HCV-GT3						
VALENCE	ja	ja	nein	ja ^d [siehe oben]	ja (167-169)	nein
ELECTRON	ja	ja	nein	ja ^d (191)	ja (95-97)	Ja (192)
ACCELERATE	nein	nein	ja	nein	ja (83-85)	Ja (193)
Ascione 2010	nein	nein	ja	nein	nein	ja (194)
Ferenci 2008	nein	nein	ja	nein	nein	ja (195)
Foster 2011	nein	nein	ja	nein	ja (98-100)	ja (196)
Lagging 2008	nein	nein	ja	nein	ja (113-115)	ja (197)
Mangia 2010	nein	nein	ja	nein	ja (119-121)	ja (198)
Manns 2011	nein	nein	ja	nein	ja (122-124)	ja (199)
Nelson 2010	nein	nein	ja	nein	ja (128-130)	ja (200)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation ¹⁾ (ja/nein [Zitat])
Studien für historischen Vergleich bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch HCV-GT3						
LONESTAR-2	ja	ja	nein	nein	ja (116-118)	ja (201)
VALENCE	ja	ja	nein	ja ^d [siehe oben]	ja (167-169)	nein
HALT-C	nein	nein	ja	nein	ja (104-106)	ja (189)
Scotto 2008	nein	nein	ja	nein	nein	ja (190)
Studien für einen historischen Vergleich bei therapienaiven Patienten mit HCV-GT4						
NEUTRINO	ja	ja	nein	ja [siehe oben]	ja (131-133)	ja (21, 49)
Assem 2011	nein	nein	ja	nein	nein	ja (202)
Benhamou 2013	nein	nein	ja	nein	ja (92-94)	ja (203)
Kamal 2011	nein	nein	ja	nein	ja (110-112)	ja (204)
Rossignol 2009	nein	nein	ja	nein	ja (152-154)	ja (205)
Zeuzem 2005	nein	nein	ja	nein	nein	ja (206)
Studien für einen historischen Vergleich bei Patienten mit HCV-GT 2,3 und HIV-Koinfektion						
PHOTON	ja	ja	nein	ja (172)	ja (140-142)	nein
Carrat 2004	nein	nein	ja	nein	nein	ja (207)
Laguno 2009	nein	nein	ja	nein	nein	ja (208)
Laguno 2004	nein	nein	ja	nein	nein	ja (209)
Rodriguez-Torres 2012	nein	nein	ja	nein	ja (149-151)	Ja (210)
Sulkowski 2013a	nein	nein	ja	nein	ja (161-163)	ja (211)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation ¹⁾ (ja/nein [Zitat])
Sulkowski 2013b	nein	nein	ja	nein	ja (164-166)	ja (212)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Interimsbericht 1) Abstracts und Kongresspräsentationen werden nur dann angegeben, wenn aus diesen Ergebnisse im vorliegenden Dossier berichtet werden. Abkürzungen: BOC: Boceprevir, CHC: chronische Hepatitis C, GT: Genotyp, HCC; hepatozelluläres Karzinom, HCV: Hepatitis-C-Virus, TEL: Telaprevir						

4.3.2.3.6 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.6.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-83: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/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
Interventionelle Studien des pharmazeutischen Unternehmers einschließlich Studien zur Anwendung Interferon-freier Regime bei Patienten mit CHC durch HCV-GT 2,3 sowie spezielle Patientengruppen (HCC, HIV)						
FUSION	randomisiert, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase III	Therapieerfahrene Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT 2 und 3, bei denen eine vorherige Interferon-Therapie keine Wirksamkeit zeigte	<u>Gruppe A</u> SOF/RBV 12 Wochen (N=103) <u>Gruppe B</u> SOF/RBV 16 Wochen (N=98)	Behandlungsdauer: Gruppe A 12 Wochen Gruppe B 16 Wochen Nachbeobachtung: mindestens 4, bis 24 Wochen für Patienten ohne nachweisbare HCV-RNA	USA, Kanada und Neuseeland 6/2012 – 5/2013	<u>Primärer EP:</u> SVR12 <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> SVR24, Lebensqualität (SF-36, CLDQ-HCV, FACIT-F), unerwünschte Ereignisse
NEUTRINO	Nicht kontrolliert, einarmig, offen, multizentrisch, Phase III	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT 1, 4, 5 oder 6	<u>Gruppe A</u> SOF/PEG2a/RBV (N=327)	Behandlungsdauer: 12 Wochen Nachbeobachtung: mindestens 4, bis zu 24 Wochen	USA 06/2012 – 01/2013	<u>Primäre EP:</u> SVR12 <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> SVR24, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, CLDQ-HCV, FACIT-F, WPAI: Hepatitis C), unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/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
PHOTON	Nicht randomisiert, offen, parallel, multizentrisch, Phase III	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT1 sowie therapieerfahrene oder therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT2 und 3 mit einer HIV-1/HCV Ko-Infektion	<u>Gruppe A</u> GT 2/3 therapienaiv SOF/RBV 12W (N=68) <u>Gruppe B</u> GT 2/3 therapieerfahren SOF/RBV 24W (N=41) <u>Gruppe C</u> GT 1 therapienaiv SOF/RBV 24W (N=144)	Behandlungsdauer: Gruppe A: 12 Wochen Gruppe B/C: 24 Wochen Nachbeobachtung: mindestens 4, bis zu 24 Wochen	USA und Puerto Rico 07/2012 – laufend	<u>Primärer EP:</u> SVR12 <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> SVR24, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, CLDQ-HCV, FACIT-F, WPAI: Hepatitis C), unerwünschte Ereignisse
P7977-2025	Nicht kontrolliert, einarmig, offen, multizentrisch, Phase II	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion und hepatozellulärem Karzinom und einer HCV-bedingter Zirrhose, die auf der Warteliste für eine Lebertransplantation vorgesehen sind	SOF/RBV (N=61)	Behandlungsdauer: Bis zur Lebertransplantation, max. 24 Wochen (nach Amendment keine zeitliche Begrenzung der Therapiedauer) Nachbeobachtung: 12 Wochen nach Lebertransplantation	USA, Neuseeland, Spanien 03/2012 - laufend	<u>Primärer EP:</u> virologischen Ansprechen (SVR) 12 Wochen nach Transplantation <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> SVR12, unerwünschte Ereignisse
VALENCE	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase III	Therapienaive und therapieerfahrene Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT2/3	<u>Gruppe A (GT2/3)</u> Placebo 12W (N=85) <u>Gruppe B (GT2)</u> SOF/RBV 12W (N=73) <u>Gruppe C (GT3)</u> SOF/RBV 12W (N=11) <u>Gruppe D (GT3)</u> SOF/RBV 24W (N=250)	Behandlungsdauer: Gruppe A/B/C: 12 Wochen Gruppe D: 24 Wochen Nachbeobachtung: bis 24 Wochen	Österreich, Estland, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Polen, Spanien, Schweden, UK 09/2012 - laufend	<u>Primärer EP:</u> SVR12 <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> SVR24, unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studien zu Anwendung eines Interferon-freien Regimes bei Patienten mit HCV GT 1						
QUANTUM	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase II	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion aller Genotypen	<u>Gruppe G³</u> SOF400/RBV 24W (N=25)	Behandlungsdauer: 24 Wochen Nachbeobachtung: bis 48 Wochen	USA, Puerto Rico 09/2011 – laufend	<u>Primärer EP:</u> SVR24 <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> unerwünschte Ereignisse
Osinusi 2013	RCT, offen, parallel, single-zentrisch, Phase I/II	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT 1	Part 1 (Proof of concept): <u>Gruppe 1</u> SOF400/RBV gewichtsabhängig (N=10) Part 2 (Randomisierung): <u>Gruppe A</u> SOF400/RBV gewichtsabhängig (N=25) <u>Gruppe B</u> SOF400/RBV niedrig dosiert (N=25)	Behandlungsdauer: 24 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	USA 09/2011 – 08/2013	<u>Primärer EP:</u> SVR24 <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studien für einen historischen Vergleich bei therapienaiven Patienten mit HCV GT 1						
ATOMIC	randomisiert, offen, parallel, multizentrisch, Phase II-b	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV Infektion vom GT 1, 4, 5 oder 6 ohne Zirrhose	<u>Gruppe A</u> SOF/PEG2a/RBV 12 Wochen (N=52) <u>Gruppe B</u> SOF/PEG2a/RBV 24 Wochen (N=125) <u>Gruppe C</u> SOF/PEG2a/RBV 12 Wochen (N=155) anschließend neue Randomisierung zu: Gruppe C1: SOF 12 Wochen (N=75) Gruppe C2: SOF +RBV 12 Wochen (N=75)	Behandlungsdauer: Gruppe A 12 Wochen Gruppe B/C 24 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	USA 03/2011 - 08/2012	<u>Primärer EP:</u> SVR12 <u>Patientenrelevante, sekundäre EP:</u> SVR24, unerwünschte Ereignisse
NEUTRINO	Nicht randomisiert, einarmig, offen, multizentrisch, Phase III	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion durch HCV-GT 1, 4, 5 oder 6	<u>Gruppe A</u> SOF/PEG2a/RBV (N=327)	Behandlungsdauer: 12 Wochen Nachbeobachtung: mindestens 4, bis zu 24 Wochen	USA 06/2012 – 01/2013	<u>Primäre EP:</u> SVR12 <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> SVR24, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, CLDQ-HCV, FACIT-F), unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/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
ADVANCE	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase III	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT 1 mit oder ohne Zirrhose	<u>Gruppe A (T12PR)</u> TEL/PEG2a/RBV (N=363) <u>Gruppe B (T8PR)</u> TEL/PEG2a/RBV (N=364) <u>Gruppe C (PR)</u> Placebo/PEG2a/RBV (N=361)	Behandlungsdauer: Gruppe A/C 12 Wochen Gruppe B 8 Wochen TEL+PEG+RBV, anschließend 4 Wochen PLA+PEG+RBV Patienten mit eRVR erhalten insgesamt 24 Wochen PEG+RBV Patienten ohne eRVR erhalten insgesamt 48 Wochen PEG+RBV Nachbeobachtung: 4 Wochen	USA, Argentinien, Australien, Österreich, Kanada, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Polen, Puerto Rico, Spanien, UK 03/2008 – 05/2010	<u>Primärer EP:</u> SVR24 <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/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
Marcellin 2011	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase IIa	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT 1 mit oder ohne Zirrhose	<u>Gruppe A</u> TEL/PEG2a/RBV q8h (N=40) <u>Gruppe B</u> TEL/PEG2b/RBV q8h (N=42) <u>Gruppe C</u> TEL/PEG2a/RBV q12h (N=40) <u>Gruppe D</u> TEL/PEG2b/RBV q12h (N=39)	Behandlungsdauer: 12 Wochen TEL/PEG/RBV Patienten mit HCV-RNA < LLOQ in Woche 4 bis 20 erhielten PEG/RBV für weitere 12 Wochen Patienten mit HCV-RNA > LLOQ in Woche 4 bis 20 erhielten PEG/RBV für weitere 36 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Niederlande, Spanien 10/2007 – 07/2009	<u>Explorative, patientenrelevante EP:</u> SVR24, unerwünschte Ereignisse
Studien für einen historischen Vergleich bei therapienaiven Patienten mit HCV GT 1 und Zirrhose						
NEUTRINO	Nicht kontrolliert, einarmig, offen, multizentrisch, Phase III	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion durch HCV-GT 1, 4, 5 oder 6 mit oder ohne Zirrhose	<u>Gruppe A</u> SOF/PEG2a/RBV (N=327)	Behandlungsdauer: 12 Wochen Nachbeobachtung: mindestens 4, bis zu 24 Wochen	USA 06/2012 – 01/2013	<u>Primäre EP:</u> SVR12 <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> SVR24, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, CLDQ-HCV, FACIT-F), unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/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
ADVANCE	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase III	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT 1 mit oder ohne Zirrhose	<u>Gruppe A (T12PR)</u> TEL/PEG2a/RBV (N=363) <u>Gruppe B (T8PR)</u> TEL/PEG2a/RBV (N=364) <u>Gruppe C (PR)</u> Placebo/PEG2a/RBV (N=361)	Behandlungsdauer: Gruppe A/C 12 Wochen Gruppe B 8 Wochen TEL/PEG2a/RBV, anschließend 4 Wochen PLA/PEG2a/RBV Patienten mit eRVR erhalten insgesamt 24 Wochen PEG2a/RBV Patienten ohne eRVR erhalten insgesamt 48 Wochen PEG2a/RBV Nachbeobachtung: 4 Wochen	USA, Argentinien, Australien, Österreich, Kanada, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Polen, Puerto Rico, Spanien, UK 03/2008 – 05/2010	<u>Primärer Endpunkt:</u> SVR24 <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/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
SPRINT-1	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase II	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV Infektion vom GT 1 mit oder ohne Zirrhose	Part I <u>Gruppe 1 (PR48)</u> PEG2b/RBV 48W (N=104) <i>Cross Over:</i> Patienten der Gruppe 1, die in Woche 24 HCV-positiv waren, erhielten BOC/PEG2b/RBV 24W <u>Gruppe 2 (PR4/PRB24)</u> PEG2b/RBV 4W, dann BOC/PEG2b/RBV 24W (N=103) <u>Gruppe 3 (PR4/PRB44)</u> PEG2b/RBV 4W, dann BOC/PEG2b/RBV 44W (N=103) <u>Gruppe 4 (PRB28)</u> BOC/PEG2b/RBV 28W (N=107) <u>Gruppe 5 (PRB48)</u> BOC/PEG2b/RBV 48W (N=103) Part II <u>Gruppe 6 (PRB48)</u> BOC/PEG2b/RBV 48W (N=16) <u>Gruppe 7 (ldPRB49)</u> BOC/PEG2b/low dose RBV 48W (N=59)	Behandlungsdauer: Gruppe 1/4/5/6/7 48 Wochen Gruppe 2/3 28 Wochen Cross Over Gruppe 8 24+24 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	USA, Kanada, Europa 01/2007 – 11/2008	<u>Primärer Endpunkt:</u> SVR24 <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/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
SPRINT-2	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase III	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV vom Genotyp 1 mit oder ohne Zirrhose	<u>Gruppe A (Kontrolle)</u> PEG2b/RBV 48 Wochen (N=364) <u>Gruppe B</u> BOC/PEG2b/RBV Response-gesteuert (N=368) Abhängig vom virologischen Ansprechen in Woche 8 bis Woche 24 erfolgte eine Re-Randomisierung in Woche 28: HCV-RNA negativ: Ende der Therapie Nachbeobachtung 44 Wochen HCV-RNA positiv: Patienten mit Negativierung der HCV-RNA bis Woche 24 wurden verblindet auf Placebo umgestellt. <u>Gruppe C</u> BOC/PEG2b/RBV 48 Wochen (N=366)	Behandlungsdauer: 28 bis 48 Wochen Nachbeobachtung: 24 bis 44 Wochen	Frankreich Deutschland, Italien, Spanien, Belgien, Niederlande, USA, Kanada, Puerto Rico, Argentinien 08/2008 – 05/2010	<u>Primärer EP:</u> SVR24 <u>Patientenrelevante, sekundäre EP:</u> unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/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
PROPEL	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase II	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV Infektion vom GT 1 und 4 mit oder ohne Zirrhose	<u>Gruppe A</u> MCB500/PEG2a/RBV, dann PEG2a/RBV (N=80) <u>Gruppe B</u> MCB1000/PEG2a/RBV dann PEG2a/RBV (N=81) <u>Gruppe C</u> MCB1000/PEG2a/RBV dann PEG/RBV (N=82) <u>Gruppe D</u> MCB1000/PEG2a/RBV dann PEG/RBV (N=81) <u>Gruppe E</u> Placebo/PEG2a/RBV, dann PEG/RBV (N=84)	Behandlungsdauer: Gruppe A/B 12 Wochen MCB/PEG2a/RBV, dann 12 Wochen PEG2a/RBV Patienten ohne eRVR weitere 12 Wochen PEG2a/RBV Gruppe C 8 Wochen MCB/PEG2a/RBV, dann 16 Wochen PEG2a/BRV Patienten ohne eRVR weitere 12 Wochen PEG2a/RBV Gruppe D/E 12 Wochen MCB/PEG2a/RBV bzw. Placebo/PEG2a/RBV, dann 24 Wochen PEG/RBV Nachbeobachtung: 12 Wochen	USA, Puerto Rico, Kanada, Australien, Österreich, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, UK 02/2001 – 06/2012	<u>Primärer EP:</u> SVR24 <u>Patientenrelevante, sekundäre EP:</u> unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Hassanein et al. 2004	RCT, teil verblindet, parallel, multizentrisch, Phase: k.A.	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV Infektion vom GT 1 oder andere Genotypen mit oder ohne Zirrhose	<u>Gruppe A (verblindet)</u> PEG2a/Placebo (N=224) <u>Gruppe B (verblindet)</u> PEG2a/RBV (N=453) <u>Gruppe C (offen)</u> INF2b/RBV (N=444)	Behandlungsdauer: 48 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Weltweit 02/1999 – 04/2001	<u>Patientenrelevante EP:</u> gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, CLDQ-HCV, FACIT-F),
JUMP-C	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase IIb	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV Infektion vom GT 1 oder 4 mit oder ohne Zirrhose	<u>Gruppe A</u> MCB/PEG2a/RBV 24 Wochen, wenn keine eRVR dan weitere 12 Wochen PEG2a/RBV (N=81) <u>Gruppe B</u> PLA/PEG2a/RBV 24 Wochen, dann PEG2a/RBV 12 Wochen (N=85)	Behandlungsdauer: 24 Wochen Placebopatienten und Patienten ohne eRVR, weitere 12 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	USA, Kanada 02/2010 – 06/2012	<u>Primärer EP:</u> SVR24 <u>Patientenrelevante, sekundäre EP:</u> unerwünschte Ereignisse
Studien für einen historischen Vergleich bei therapieerfahrenen Patienten mit HCV-GT 2						
FUSION	ranomisiert, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase III	Therapieerfahrene Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT 2 und 3, bei denen eine vorherige Interferon-Therapie keine Wirksamkeit zeigte (<i>Non Responder</i>)	<u>Gruppe A</u> SOF/RBV 12 Wochen (N=103) <u>Gruppe B</u> SOF/RBV 16 Wochen (N=99)	Behandlungsdauer: Gruppe A 12 Wochen Gruppe B 16 Wochen Nachbeobachtung: mindestens 4, bis 24 Wochen für Patienten ohne nachweisbare HCV-RNA	USA, Kanada und Neuseeland 6/2012 – 5/2013	<u>Primärer EP:</u> SVR12 <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> SVR24, Lebensqualität (SF-36, CLDQ-HCV, FACIT-F), unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/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
VALENCE	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase III	Therapienaive und therapieerfahrene Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT 2/3	<u>Gruppe A (GT2/3)</u> Placebo 12W (N=85) <u>Gruppe B (GT2)</u> SOF/RBV 12W (N=73) <u>Gruppe C (GT3)</u> SOF/RBV 12W (N=11) <u>Gruppe D (GT3)</u> SOF/RBV 24W (N=250)	Behandlungsdauer: Gruppe A/B/C: 12 Wochen Gruppe C: 24 Wochen Nachbeobachtung: bis 24 Wochen	Österreich, Estland, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Polen, Spanien, Schweden, UK 09/2012 - laufend	<u>Primärer EP:</u> SVR12 <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> SVR24, unerwünschte Ereignisse
HALT-C	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase III	Therapieerfahrene Erwachsene mit chronischer HCV Infektion vom GT 1, 2, 3 oder anderen und fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose, die nach einer PEG-Therapie keine SVR erreichten (<i>Non Responder</i>)	Lead In Phase¹: PEG2a/RBV (N=604) Langzeitphase: Randomisierung der Patienten mit HCV-RNA > LLOQ in Woche 20: <u>Gruppe A</u> PEG2a 90µg/Woche <u>Gruppe B</u> Keine Intervention	Lead-In Phase: Behandlungsdauer: 48 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen Langzeitphase: Gruppe A 3,5 Jahre	USA 06/2000 – 04/2007	<u>Primärer EP:</u> SVR24
Scotto 2008	RCT, offen, parallel, single-zentrisch, Phase: k.A.	Therapieerfahrene Erwachsene mit chronischer HCV Infektion vom GT 1, 2, 3 oder 4, die nach einer PEG/RBV-Standardtherapie keine SVR erreichten (<i>Non Responder</i>)	<u>Gruppe A</u> PEG2a/RBV (N=71) <u>Gruppe B</u> PEG2b/RBV (N=72)	Behandlungsdauer: je nach HCV-RNA Level in Woche 12: 24 bis 48 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Italien, 11/2001 – 06/2007	<u>Primärer EP:</u> SVR24 <u>Patientenrelevante, sekundäre EP:</u> unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studien für einen historischen Vergleich bei therapienaiven Patienten mit HCV-GT 3						
ELECTRON	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase IIa	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT2/3 ohne Zirrhose	<u>Gruppe 4⁴</u> SOF/PEG/RBV (N=11)	Behandlungsdauer: 12 Wochen Nachbeobachtung: 12 Wochen	Neuseeland 11/2010 – laufend	<u>Primärer EP:</u> SVR12 <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> unerwünschte Ereignisse
VALENCE	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase III	Therapienaive und therapieerfahrene Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT2/3	<u>Gruppe A (GT2/3)</u> Placebo 12W (N=85) <u>Gruppe B (GT2)</u> SOF/RBV 12W (N=73) <u>Gruppe C (GT3)</u> SOF/RBV 12W (N=11) <u>Gruppe D (GT3)</u> SOF/RBV 24W (N=250)	Behandlungsdauer: Gruppe A/B/C: 12 Wochen Gruppe C: 24 Wochen Nachbeobachtung: bis 24 Wochen	Österreich, Estland, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Polen, Spanien, Schweden, UK 09/2012 - laufend	<u>Primärer EP:</u> SVR12 <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> SVR24, unerwünschte Ereignisse
ACCELRA TE	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase IV	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT2/3	<u>Gruppe A:</u> PEG2a/RBV (N=732) <u>Gruppe B:</u> PEG2a/RBV (N=731)	Behandlungsdauer: Gruppe A: 16 Wochen Gruppe B: 24 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Weltweit 11/2003 – 09/2005	<u>Primärer EP:</u> SVR24 <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/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
Ascione 2010	RCT, offen, parallel, single-center, Phase IV	Interferon-naive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT1/2/3/4	<u>Gruppe A:</u> PEG2a/RBV (N=160) <u>Gruppe B:</u> PEG2b/RBV (N=160)	Behandlungsdauer: Patienten mit GT2/3: 24 Wochen Patienten mit GT1/4: 48 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Italien 03/2004 – 12/2006	<u>Primärer EP:</u> SVR24 <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> unerwünschte Ereignisse
Ferenci 2008	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase: k.A.	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT2/3	<u>Gruppe A:</u> PEG2a/RBV800 (N=141) <u>Gruppe B:</u> PEG2a/RBV400 (N=141)	Behandlungsdauer: 24 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Österreich 05/2003 – 12/2006	<u>Primärer EP:</u> SVR24
Foster 2011	RCT, teil-verblindet, parallel, multizentrisch, Phase IIa	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT2/3 ohne Zirrhose	HCV Genotyp 2: <u>Gruppe A (offen):</u> TEL (N=9) <u>Gruppe B (doppelblind):</u> TEL/PEG2a/RBV (N=5) <u>Gruppe C (doppelblind):</u> PLA/PEG2a/RBV (N=9) HCV Genotyp 3: <u>Gruppe D (offen):</u> TEL (N=8) <u>Gruppe E (doppelblind):</u> TEL/PEG2a/RBV (N=9) <u>Gruppe F (doppelblind):</u> PLA/PEG2a/RBV (N=9)	Investigative Behandlungsphase gemäß Randomisierung: 2 Wochen anschließend Behandlung mit Standardtherapie (PEG2a/RBV): Gruppe A/D: 24 Wochen Gruppe B/C/E/F: 22 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Frankreich, UK, Italien, Schweden 12/2007 – 05/2009	<u>Primärer EP:</u> zeitiges virales Ansprechen <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> SVR24, unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/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
Lagging 2008	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase III	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT2/3	<u>Gruppe A</u> PEG2a/RBV 12W (N=194) <u>Gruppe B</u> PEG2a/RBV 24W (N=188)	Behandlungsdauer: Gruppe A 12 Wochen Gruppe B 24 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Dänemark, Finnland, Norwegen, Schweden 02/2004 – 11/2005	<u>Primärer EP:</u> SVR24 <u>Patientenrelevante, sekundäre EP:</u> unerwünschte Ereignisse
Mangia 2010	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase III	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT3	<u>Gruppe A</u> PEG2a/RBV 12W (N=207) <u>Gruppe B</u> PEG2a/RBV 24W (N=207)	Behandlungsdauer: Gruppe A: Responsegesteuerte Behandlungsdauer je nach HCV RNA Level in Woche 4 von 12 Wochen (virologisches Ansprechen) bis 36 Wochen (kein virologisches Ansprechen) Gruppe B 24 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Italien 01/2006 – 06/2009	<u>Primärer EP:</u> SVR24 <u>Patientenrelevante, sekundäre EP:</u> unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/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
Manns 2011	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase III	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT2/3	<u>Gruppe A</u> PEG2b 1,5/RBV 24W (N=230) <u>Gruppe B</u> PEG2b 1,0/RBV 24W (N=224) <u>Gruppe C</u> PEG2b 1,5RBV 16W (N=228)	Behandlungsdauer: Gruppe A/B 24 Wochen Gruppe C 16 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Europa und Asien 07/2003 – 03/2006	<u>Primärer EP:</u> SVR24 <u>Patientenrelevante, sekundäre EP:</u> unerwünschte Ereignisse
Nelson 2010	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase III	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT2/3	<u>Gruppe A</u> PEG2a/RBV (N=309) <u>Gruppe B</u> albINF900/RBV (N=313) <u>Gruppe C</u> albINF1200/RBV (N=310)	Behandlungsdauer: 24 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Asien, Australien, Europa, USA, Südamerika 02/2007 – 10/2008	<u>Primärer EP:</u> SVR24 <u>Patientenrelevante, sekundäre EP:</u> unerwünschte Ereignisse
Studien für einen historischen Vergleich bei therapienerfahrenen Patienten mit HCV-GT 3						
VALENCE	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase III	Therapienaive und therapienerfahrene Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT2/3	<u>Gruppe A (GT 2/3)</u> Placebo 12W (N=85) <u>Gruppe B (GT 2)</u> SOF/RBV 12W (N=73) <u>Gruppe C (GT 3)</u> SOF/RBV 12W (N=11) <u>Gruppe D (GT 3)</u> SOF/RBV 24W (N=250)	Behandlungsdauer: Gruppe A/B/C: 12 Wochen Gruppe D: 24 Wochen Nachbeobachtung: bis 24 Wochen	Österreich, Estland, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Polen, Spanien, Schweden, UK 09/2012 - laufend	<u>Primärer EP:</u> SVR12 <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> SVR24, unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/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
LONESTAR-2	Nicht kontrolliert, offen, einarmig, monozentrisch, Phase II	Therapieerfahrene Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT2/3	<u>Gruppe A</u> SOF/RBV/PEG (N=47)	Behandlungsdauer : 12 Wochen Nachbeobachtung: 12 bis 24 Wochen	USA 02/2013 – laufend	<u>Primärer EP:</u> SVR12 <u>Patientenrelevante, sekundäre EP:</u> SVR24, unerwünschte Ereignisse
HALT-C	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase III	Therapieerfahrene Erwachsene mit chronischer HCV Infektion vom GT 1, 2, 3 oder anderen und fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose, die nach einer PEG-Therapie keine SVR erreichten (<i>Non Responder</i>)	Lead In Phase¹: PEG2a/RBV (N=604) Langzeitphase: Randomisierung der Patienten mit HCV-RNA > LLOQ in Woche 20: <u>Gruppe A</u> PEG2a 90µg/Woche <u>Gruppe B</u> Keine Intervention	Lead-In Phase: Behandlungsdauer: 48 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen Langzeitphase: Gruppe A 3,5 Jahre	USA 06/2000 – 04/2007	<u>Primärer EP:</u> SVR24
Scotto 2008	RCT, offen, parallel, monozentrisch, Phase: k.A.	Therapieerfahrene Erwachsene mit chronischer HCV Infektion vom GT 1, 2, 3 oder 4, die nach einer PEG/RBV-Standardtherapie keine SVR erreichten (<i>Non Responder</i>)	<u>Gruppe A</u> PEG2a/RBV (N=71) <u>Gruppe B</u> PEG2b/RBV (N=72)	Behandlungsdauer: je nach HCV-RNA Level in Woche 12: 24 bis 48 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Italien, 11/2001 – 06/2007	<u>Primärer EP:</u> SVR24 <u>Patientenrelevante, sekundäre EP:</u> unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studien für einen historischen Vergleich bei therapie-naiven Patienten mit HCV-GT 4						
NEUTRINO	Nicht randomisiert, einarmig, offen, multizentrisch, Phase III	Therapie-naive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion durch HCV-GT 1, 4, 5 oder 6	<u>Gruppe A</u> SOF/PEG2a/RBV (N=327)	Behandlungsdauer: 12 Wochen Nachbeobachtung: mindestens 4, bis zu 24 Wochen	USA 06/2012 – 01/2013	<u>Primäre EP:</u> SVR12 <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> SVR24, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, CLDQ-HCV, FACIT-F, WPAI: Hepatitis C), unerwünschte Ereignisse
Assem 2011	RCT, einfach verblindet, parallel, single-zentrisch, Phase: k.A.	Therapie-naive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT 4 mit signifikanter Fibrose	<u>Gruppe A</u> PEG+RBV+VitE (N=100) <u>Gruppe B</u> PEG+RBV+PLA (N=100)	Behandlungsdauer: 48 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Ägypten 01/2008 – 05/2008	<u>Primäre EP:</u> Abschluss der Studie ohne größere Dosisreduktionen durch Anämie <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> SVR24
Benhamou 2013	RCT, teil verblindet, parallel, single-zentrisch, Phase IIa	Therapie-naive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT 4	<u>Gruppe A (offen)</u> TEL (N=8) <u>Gruppe B (verblindet)</u> TEL/PEG2a/RBV (N=8) <u>Gruppe C (verblindet)</u> PLA/PEG2a/RBV (N=8)	Behandlungsdauer: 2 Wochen Anschließend 46-48 Wochen Standardtherapie mit PEG/RBV Nachbeobachtung: 24-48 Wochen	Frankreich 01/2008 – 01/2010	<u>Primäre EP:</u> Veränderung der HCV RNA vom Ausgangswert <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> SVR24, unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/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
Kamal 2011	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase IV	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT4	<u>Gruppe A</u> PEG2a/RBV (N=109) <u>Gruppe B</u> PEG2b/RBV (N=108)	Behandlungsdauer: 48 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Ägypten 03/2005 – 05/2009	<u>Primäre EP:</u> SVR24 <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> Lebensqualität (SF-36, CLDQ)
Rosignol 2009	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase II	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT4	<u>Gruppe A</u> PEG2a/RBV (N=40) <u>Gruppe B</u> NTZ Monotherapie, dann NTZ/PEG2a (N=28) <u>Gruppe C</u> NTZ Monotherapie, dann NTZ/PEG2a/RBV (N=28)	Behandlungsdauer: Gruppe A 48 Wochen Gruppe B/C 12 Wochen NTZ-Monotherapie, anschließend 36 Wochen Kombinations-therapie Nachbeobachtung: 24 Wochen	Ägypten 06/2006 – 09/2008	<u>Primäre EP:</u> SVR24 <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> unerwünschte Ereignisse
Zeuzem 2005	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase III	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion	Standardtherapie ² Gruppe A (RVR) (N=84) Gruppe B (SPR) (N=32) Gruppe C (FPR) (N=5) Gruppe D (NUR) (N=11)	Behandlungsdauer: PEG2a/RBV für 6 Wochen, anschließend Standardtherapie für weitere 42 Wochen für Patienten, die der Standardtherapie zugeordnet wurden. Nachbeobachtung: 24 Wochen	Israel, Schweiz, Frankreich, Spanien, Griechenland, Deutschland, Italien, Schweden, Niederlande 02/2001 – 11/2003	<u>Primärer EP:</u> SVR <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studien für indirekten Vergleich bei Patienten mit HCV-GT 2,3 und HIV-Ko-Infektion						
PHOTON	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase III	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT 1 sowie therapieerfahrene oder therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT 2 und 3 mit einer HIV-1/HCV Ko-Infektion	<u>Gruppe A</u> GT2/3 therapienaiv SOF/RBV 12 Wochen (N=68) <u>Gruppe B</u> GT2/3 therapieerfahren SOF/RBV 24 Wochen (N=41) <u>Gruppe C</u> GT1 therapienaiv SOF/RBV 24 Wochen (N=114)	Behandlungsdauer: Gruppe A: 12 Wochen Gruppe B/C: 24 Wochen Nachbeobachtung: mindestens 4, bis zu 24 Wochen	USA und Puerto Rico 07/2012 – laufend	<u>Primärer EP:</u> SVR12 <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> SVR24, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, CLDQ-HCV, FACIT-F, WPAI: Hepatitis C), unerwünschte Ereignisse
Carrat 2014	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase III	Interferon-naive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion vom GT 1/2/3/4 mit HIV-Infektion	<u>Gruppe A:</u> PEG2b/RBV (N=194) <u>Gruppe B:</u> INF2b/RBV (N=189)	Behandlungsdauer: 48 Wochen Nachbeobachtung: 72 Wochen	Frankreich 02/2000 – 02/2002	<u>Primärer EP:</u> SVR72 <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> unerwünschte Ereignisse
Laguno 2009	randomisiert, offen, parallel, multizentrisch, Phase: k.A.	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion mit HIV-Infektion	<u>Gruppe A</u> PEG2b/RBV (N=86) <u>Gruppe B</u> PEG2a/RBV (N=96)	Behandlungsdauer: 48 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Spanien 01/2003 – 03/2006	<u>Primärer EP:</u> SVR24 <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Laguno 2004	RCT, offen, parallel, single-zentrisch, Phase: k.A.	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion mit HIV-Infektion	<u>Gruppe A</u> PEG2b/RBV (N=52) <u>Gruppe B</u> INF2b/RBV (N=43)	Behandlungsdauer: 48 Wochen Patienten mit GT 2/3 mit niedriger Ausgangs-HCV-RNA von 800.000 IU/ml: 24 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	Spanien 04/2001 – 10/2002	<u>Primärer EP:</u> SVR24 <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> unerwünschte Ereignisse
Rodriguez 2012	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion von GT1 mit HIV-Infektion	<u>Gruppe A</u> PEG2a/RBV800 (N=135) <u>Gruppe B</u> PEG2a/RBV 1000/1200 (N=275)	Behandlungsdauer: 48 Wochen Nachbeobachtung: 24 Wochen	USA, Portugal, Spanien 06/2006 – 04/2009	<u>Primärer EP:</u> SVR24 <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> unerwünschte Ereignisse
Sulkowski 2013a	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase II	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion von GT1 mit HIV-Infektion	<u>Gruppe A</u> PLA/PEG2b/RBV (N=34) <u>Gruppe B</u> BOC/PEG2b/RBV (N=64)	Lead In: 4 Wochen Standardtherapie Behandlungsdauer: 44 Wochen Nachbeobachtung : 24 Wochen	Keine Angaben 11/2009 – 05/2012	<u>Primärer EP:</u> SVR24 <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/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
Sulkowski 2013b	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, Phase IIa	Therapienaive Erwachsene mit chronischer HCV-Infektion von GT1 mit HIV-Infektion, die keine oder eine antiretrovirale Therapie erhalten	Part A (keine antiretrovirale Therapie) <u>Gruppe A1 (TVR/P-R)</u> TEL/PEG2a/RBV (N=7) <u>Gruppe A2 (P-R)</u> PLA/PEG2a/RBV (N=6) Part B (antiretrovirale HIV-Therapie) <u>Gruppe B1 (TVR/P-R)</u> TEL/PEG2a/RBV (N=16) <u>Gruppe B2 (P-R)</u> PLA/PEG2a/RBV (N=15) <u>Gruppe B3 (TVR/P-R)</u> TEL/PEG2a/RBV (N=16) <u>Gruppe B4 (P-R)</u> PLA/PEG2a/RBV (N=8)	Behandlungsdauer: 12 Wochen entsprechend der Randomisierung, anschließend 36 Wochen Weiterbehandlung mit PEG2a/RBV Nachbeobachtung : 24 Wochen	USA, Kanada, Frankreich, Deutschland 10/2009 – 03/2012	<u>Primärer EP:</u> SVR nach 12 Wochen Behandlung <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> SVR24, unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/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
¹Diese Publikation wertet ausschließlich Patienten der Lead In Phase aus, die im Zeitraum von 08/2001 – 12/2001 in die HALT-C Studie eingeschlossen wurden. ²Für das vorliegende Dossier sind ausschließlich die Standardbehandlungsarme relevant, weshalb auf die detaillierte Darstellung der acht individualisierten Behandlungsarme verzichtet wird. Detaillierte Informationen zu allen Therapieschemata finden sich in der Publikation Zeuzem 2005 (206). ³In der Studie QUANTUM wurden 9 Arme mit unterschiedlichen Therapieregimes mit der Prüfsubstanz GS-0938 untersucht. Für dieses Dossier relevant ist der Studienarm G, in dem Patienten das zu bewertende Arzneimittel SOF in Kombination mit RBV über einen Zeitraum von 24 Wochen erhielten. ⁴In der Studie ELECTRON wurden 9 Arme mit unterschiedlichen Therapieregimes untersucht. Für dieses Dossier relevant ist der Studienarm Gruppe 4, in dem Patienten das zu bewertende Arzneimittel SOF in Kombination mit RBV und PEG über einen Zeitraum von 12 Wochen erhielten. CLDQ-HCV: <i>Chronic Liver Disease Questionnaire</i>, FACIT-F: <i>Fatigue Index</i>, SOF: Sofosbuvir, TEL: Telaprevir, PEG2a: pegyliertes Interferon alpha-2a, PEG2b: pegyliertes Interferon alpha-2b, RBV: Ribavirin, FLU: Fluvastatin, NTZ: Nitazoxanid, MCB: Mericitabin PLA: Placebo, VitE: Vitamin E, EP: Endpunkt, HCV: Hepatitis C Virus, HIV: Humanes Immundefizienz-Virus, GT: Genotyp, SVR, anhaltendes virologisches Ansprechen, RNA: Ribonukleinsäure, W: Wochen.						

Tabelle 4-84: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Interventionelle Studien des pharmazeutischen Unternehmers einschließlich Studien zur Anwendung Interferon-freier Regime bei Patienten mit CHC durch HCV-GT 2,3 sowie spezielle Patientengruppen (HCC, HIV)				
FUSION	<u>Gruppe A:</u> Kombinationstherapie 12 Wochen: SOF oral 400 mg/Tag plus RBV 1000 bis 1200 mg/Tag bid oral anschließend 4 Wochen SOF-Placebo plus RBV-Placebo nach gleichem Schema	<u>Gruppe B:</u> Kombinationstherapie 16 Wochen: SOF oral 400 mg/Tag plus RBV 1000 bis 1200 mg/Tag bid oral		Dosisanpassungen für SOF und Placebo waren nicht erlaubt. Dosisreduzierungen und -unterbrechungen waren für RBV und Placebo entsprechend dem Dosismodifikationschema in der Packungsbeilage erlaubt.
NEUTRINO	Triple-Therapie 12 Wochen: SOF 400 mg 1x täglich oral plus PEG2a 150µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid			Dosisanpassungen für Sofosbuvir waren nicht erlaubt; Ribavirin- und PEG-Dosen konnten entsprechend der Verpackungsbeilage modifiziert werden.
PHOTON	<u>Gruppe A</u> Kombinationstherapie 12 Wochen: SOF 400 mg oral bid (2x200) plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	<u>Gruppe B</u> Kombinationstherapie 24 Wochen: SOF 400 mg oral bid (2x200mg) plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	<u>Gruppe C</u> Kombinationstherapie 24 Wochen: SOF 400 mg oral bid (2x200mg) plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	
P7977-2025	Triple-Therapie bis 24 Wochen: SOF 400 mg/Tag oral plus PEG2a 150µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid			Therapie bis Lebertransplantation, max. 24 Wochen.

VALENCE	<u>Gruppe A (Placebo):</u> 12 Wochen SOF- Placebo oral 1 Tab- lette/Tag plus RBV- Placebo oral ge- wichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	<u>Gruppe B/C (GT2):</u> 12 Wochen SOF oral 400 mg/Tag plus RBV oral gewichts- abhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	<u>Gruppe D (GT3):</u> 24 Wochen SOF oral 400 mg/Tag plus RBV oral gewichts- abhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	Nach einem Amendment wurde Patienten der Place- bo-Gruppe eine SOF- Therapie im Rahmen des Studienprotokolls GS-US-334-0109 angeboten. Patienten mit GT3, welche die 12 Wochen Behand- lung noch nicht abge- schlossen hatten, wurden über 24 Wo- chen behandelt.
Studien zu Anwendung von Interferon-freien Regimes bei Patienten mit HCV-GT 1				
QUANTUM	<u>Gruppe G:</u> 24 Wochen Kombi- nationstherapie aus SOF 400mg/Tag qd plus RBV oral gewichts- abhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid			In dieser Studie wur- den 9 Arme mit un- terschiedlichen The- rapieregimes mit der Prüfsubstanz GS- 0938 untersucht. Für dieses Dossier rele- vant ist der Studien- arm G, in dem Pati- enten das zu bewer- tende Arzneimittel SOF in Kombination mit RBV über einen Zeitraum von 24 Wochen erhielten
Osinusi 2013	<u>Gruppe 1 (offen)</u> „Proof-of-concept“ 24 Wochen SOF 400 mg/Tag oral plus RBV gewichts- abhängig 1000 – 1200 mg/Tag oral bid	<u>Gruppe A (blind):</u> 24 Wochen SOF 400 mg/Tag oral plus RBV gewichts- abhängig 1000 – 1200 mg/Tag oral bid	<u>Gruppe B (blind):</u> 24 Wochen SOF 400 mg/Tag oral plus RBV 600 mg/Tag oral bid	

Studien für einen historischen Vergleich bei therapienaiven Patienten mit HCV-GT 1				
ATOMIC	<u>Gruppe A:</u> 12 Wochen SOF oral 400 mg/Tag (2 x 200 mg Tablette, einmal täglich) plus PEG (subkutan) einmal wöchentlich plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag, verteilt auf zwei Dosen täglich	<u>Gruppe B:</u> 24 Wochen SOF oral 400 mg/Tag (2 x 200 mg Tablette, einmal täglich) plus PEG (subkutan) einmal wöchentlich plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag, verteilt auf zwei Dosen täglich	<u>Gruppe C:</u> 12 Wochen SOF+PEG+RBV (siehe Gruppe A); anschließend: <u>Gruppe C1:</u> 12 Wochen SOF oral 400 mg/Tag (2 x 200 mg Tablette, einmal täglich); <u>Gruppe C2:</u> 12 Wochen SOF oral 400 mg/Tag (2 x 200 mg Tablette, einmal täglich) plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag, verteilt auf zwei Dosen täglich	Eine Anpassung der Dosis war für RBV und PEG möglich entsprechend der Dosis-Modifikationstabelle im Studienprotokoll (Abschnitt 10.5)
NEUTRINO	Triple-Therapie 12 Wochen: SOF 400 mg 1x täglich oral plus PEG2a 150µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid			Dosisanpassungen für Sofosbuvir waren nicht erlaubt; Ribavirin- und PEG-Dosen konnten entsprechend der Verpackungsbeilage modifiziert werden.
ADVANCE	<u>Gruppe A (T12PR):</u> Triple-Therapie 12 Wochen: Telaprevir: 750 mg q8h oral plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	<u>Gruppe B (T8PR):</u> Triple-Therapie 12 Wochen: Telaprevir: 750 mg q8h oral in Woche 1 bis 8 gefolgt von Telaprevir-Placebo in Woche 9-12 jeweils plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	<u>Gruppe C (Placebo):</u> Triple-Therapie 12 Wochen: Telaprevir-Placebo q8h oral plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	In Abhängigkeit von der eRVR in Woche 4 und 12 wurde die Therapie mit PEG2a/RVB für 12 (positives eRVR) bzw. 36 (negatives eRVR) Wochen weitergeführt.

Marcellin 2011	<u>Gruppe A</u>	<u>Gruppe B</u>	<u>Gruppe C</u>	<u>Gruppe D</u>
	Triple-Therapie 12 Wochen: Telaprevir: 750 mg q8h oral plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral ge- wichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid Patienten mit HCV- RNA < LLOQ in Woche 4 bis 20 er- hielten PEG/RBV für weitere 12 Wochen Patienten mit HCV- RNA > LLOQ in Woche 4 bis 20 er- hielten PEG/RBV für weitere 36 Wochen	Triple-Therapie 12 Wochen: Telaprevir: 750 mg q8h oral plus PEG2b 1,5µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV oral ge- wichtsabhängig 800 bis 1200 mg/Tag bid Patienten mit HCV- RNA < LLOQ in Woche 4 bis 20 er- hielten PEG/RBV für weitere 12 Wochen Patienten mit HCV- RNA > LLOQ in Woche 4 bis 20 er- hielten PEG/RBV für weitere 36 Wochen	Triple-Therapie 12 Wochen: Telaprevir: 1125 mg q12h oral plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral ge- wichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid Patienten mit HCV- RNA < LLOQ in Woche 4 bis 20 er- hielten PEG/RBV für weitere 12 Wochen Patienten mit HCV- RNA > LLOQ in Woche 4 bis 20 er- hielten PEG/RBV für weitere 36 Wochen	Triple-Therapie 12 Wochen: Telaprevir: 1125 mg q12h oral plus PEG2b 1,5µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV oral ge- wichtsabhängig 800 bis 1200 mg/Tag bid Patienten mit HCV- RNA < LLOQ in Woche 4 bis 20 er- hielten PEG/RBV für weitere 12 Wochen Patienten mit HCV- RNA > LLOQ in Woche 4 bis 20 er- hielten PEG/RBV für weitere 36 Wochen
Studien für einen historischen Vergleich bei therapienaiven Patienten mit HCV-GT 1 und Zirrhose				
NEUTRINO	Triple-Therapie 12 Wochen: SOF 400 mg 1x täg- lich oral plus PEG2a 150µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichts- abhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid			Dosisanpassungen für Sofosbuvir waren nicht erlaubt; Ribavirin- und PEG- Dosen konnten ent- sprechend der Verpa- ckungsbeilage modi- fiziert werden.
ADVANCE	<u>Gruppe A (T12PR):</u> Triple-Therapie 12 Wochen: Telaprevir: 750 mg q8h oral plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral ge- wichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	<u>Gruppe B (T8PR):</u> Triple-Therapie 12 Wochen: Telaprevir: 750 mg q8h oral in Woche 1 bis 8 gefolgt von Telaprevir-Placebo in Woche 9-12 jeweils plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichts- abhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	<u>Gruppe C (Placebo):</u> Triple-Therapie 12 Wochen: Telaprevir-Placebo q8h oral plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral ge- wichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	In Abhängigkeit von der eRVR in Woche 4 und 12 wurde die Therapie mit PEG2a/RVB für 12 (positives eRVR) bzw. 36 (negatives eRVR) Wochen wei- tergeführt.

SPRINT-1 PART I	<u>Gruppe 1</u> Standardtheapie 48 Wochen: PEG2b 1,5µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV oral ge- wichtsabhängig 800 bis 1400 mg/Tag bid	<u>Gruppe 2/3</u> Standardtherapie 4 Wochen: PEG2b 1,5µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV oral ge- wichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid anschließend 24 Wochen (Gruppe 2) bzw. 44 Wochen (Gruppe 3) Triple- Therapie: BOC 800 mg 3x/Tag oral plus PEG2b 1,5µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV oral ge- wichtsabhängig 800 bis 1400 mg/Tag bid	<u>Gruppe 4/5</u> Triple-Therapie 28 Wochen (Gruppe 4) bzw. 48 Wochen (Gruppe 5): BOC 800 mg 3x/Tag oral plus PEG2b 1,5µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV oral ge- wichtsabhängig 800 bis 1400 mg/Tag bid	<u>Cross Over:</u> Patienten der Gruppe 1, die in Woche 24 HCV-positiv waren, erhielten für weitere 24 Wochen eine Triple-Therapie aus: BOC 800 mg 3x/Tag oral plus PEG2b 1,5µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV oral ge- wichtsabhängig 800 bis 1400 mg/Tag bid
SPRINT-1 PART II	<u>Gruppe 6</u> Triple-Therapie 48 Wochen: BOC 800 mg 3x/Tag oral plus PEG2b 1,5µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV oral ge- wichtsabhängig 800 bis 1400 mg/Tag bid	<u>Gruppe 7</u> Triple-Therapie 48 Wochen: BOC 800 mg 3x/Tag oral plus PEG2b 1,5µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV oral ge- wichtsabhängig 400 bis 1000 mg/Tag bid		
SPRINT-2	<u>Gruppe A:</u> Triple-Therapie 44 Wochen: Placebo plus PEG2b 1,5 µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV 600 – 1.400 mg oral bid	<u>Gruppe B:</u> Triple-Therapie 24 Wochen: BOC 800 mg tid oral plus PEG2b 1,5 µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV 600 – 1400 mg oral bid Re-Randomisierung in Woche 28: HCV-RNA negativ ab Woche 8: Ende der Therapie Patienten mit Negativierung der HCV-RNA bis Wo- che 24 wurden verblindet auf Place- bo umgestellt.	<u>Gruppe C:</u> Triple-Therapie 44 Wochen: BOC 800 mg tid oral plus PEG2b 1,5 µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV 600 – 1400 mg oral bid	<u>Lead In Phase:</u> Alle Patienten erhal- ten über 4 Wochen eine Standardtherapie aus: PEG2b 1,5 µg/kg/ 1x/Woche sc + RBV 600 – 1400 mg oral bid

PROPEL	<u>Gruppe A:</u> Triple-Therapie 12 Wochen: MCB 500 mg bid oral plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral ge- wichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid Anschließend Stan- dardtherapie 12 Wochen PEG2a 180µg/Woche subkutan plus RBV 1000-1200 mg/Tag oral bid Anschließend weitere 12 Wochen Standard- therapie für Patienten ohne RVR	<u>Gruppe B:</u> Triple-Therapie 8 Wochen: MCB 1000 mg bid oral plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichts- abhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid Anschließend Stan- dardtherapie 16 Wochen PEG2a 180µg/Woche subkutan plus RBV 1000-1200 mg/Tag oral bid Anschließend weitere 12 Wochen Standard- therapie für Patienten ohne RVR	<u>Gruppe C:</u> Triple-Therapie 12 Wochen: MCB 1000 mg bid oral plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichts- abhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid Anschließend Stan- dardtherapie 12 Wochen PEG2a 180µg/Woche subkutan plus RBV 1000-1200 mg/Tag oral bid Anschließend weitere 12 Wochen Standard- therapie für Patienten ohne RVR	<u>Gruppe D/E:</u> Triple-Therapie 12 Wochen: MCB 1000 mg bid (Gruppe D) bzw. Placebo (Gruppe E) oral plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichts- abhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid Anschließend Stan- dardtherapie 24 Wochen PEG2a 180µg/Woche subkutan plus RBV 1000-1200 mg/Tag oral bid
Hassanein 2004	<u>Gruppe A:</u> Triple-Therapie 48 Wochen: PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV-Placebo	<u>Gruppe B:</u> Triple-Therapie 48 Wochen: PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichts- abhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	<u>Gruppe C:</u> Triple-Therapie 48 Wochen: INF2b 3mio IU 3x/Woche subkutan plus RBV oral gewichts- abhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	
JUMP-C	<u>Gruppe A</u> Triple-Therapie 24 Wochen: MCB 1000 mg bid oral plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichts- abhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid Anschließend weitere 12 Wochen Standard- therapie für Patienten ohne RVR	<u>Gruppe B</u> Triple-Therapie 24 Wochen: MCB-Placebo oral plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichts- abhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid Anschließend weitere 12 Wochen Standard- therapie		

Studien für einen historischen Vergleich bei therapieerfahrenen Patienten mit HCV-GT 2				
FUSION	<u>Gruppe A:</u> Kombinationstherapie 12 Wochen: SOF oral 400 mg/Tag plus RBV 1000 bis 1200 mg/Tag bid oral anschließend 4 Wochen SOF-Placebo plus RBV-Placebo nach gleichem Schema	<u>Gruppe B:</u> Kombinationstherapie 16 Wochen: SOF oral 400 mg/Tag plus RBV 1000 bis 1200 mg/Tag bid oral		
VALENCE	<u>Gruppe A (Placebo):</u> 12 Wochen SOF-Placebo plus RBV-Placebo oral gewichtsabhängig 1000 – 1200 mg/Tag bid	<u>Gruppe B/C (GT2):</u> 12 Wochen SOF oral 400 mg/Tag plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 – 1200 mg/Tag bid	<u>Gruppe D (GT3):</u> 24 Wochen SOF oral 400 mg/Tag plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 – 1200 mg/Tag bid	Nach einem Amendment wurde Patienten der Placebo-Gruppe eine SOF-Therapie im Rahmen des Studienprotokolls GS-US-334-0109 angeboten. Patienten mit GT 3, welche die 12 Wochen Behandlung noch nicht abgeschlossen hatten, wurden über 24 Wochen behandelt.
HALT-C ¹	Standardtherapie 48 Wochen: PEG2a 180µg 1x pro Woche subkutan plus RBV 1000 bis 1200 mg/Tag bid oral			Es wird nur die Lead In Phase der Studie betrachtet, in der alle Patienten die Standardtherapie erhalten.
Scotto 2008	<u>Gruppe A</u> Standardtherapie Bis zu 48 Wochen: PEG2a 180µg 1x pro Woche subkutan plus RBV 15 mg/kg/Tag bid oral	<u>Gruppe B</u> Standardtherapie Bis zu 48 Wochen: PEG2b 1,5µg/kg 1x pro Woche subkutan plus RBV 15 mg/kg/Tag bid oral		Nach 12 Wochen Behandlung: Patienten mit HCV-RNA < LOD erhalten Therapie für insgesamt 48 Wochen Patienten mit HCV-RNA Verringerung um ≥ 2 log erhalten Therapie für insgesamt 24 Wochen

Studien für einen historischen Vergleich bei therapienaiven Patienten mit HCV-GT 3				
ELECTRON	<u>Gruppe 4</u> Kombinationstherapie 12 Wochen: SOF oral 400 mg/Tag 1x täglich plus RBV gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid oral plus PEG2a 150µg 1x/Woche subkutan plus			In der Studie ELECTRON wurden 9 Arme mit unterschiedlichen Therapieregimes untersucht. Für dieses Dossier relevant ist der Studienarm Gruppe 4, in dem Patienten das zu bewertende Arzneimittel SOF in Kombination mit RBV und PEG über einen Zeitraum von 12 Wochen erhielten.
VALENCE	<u>Gruppe A (Placebo):</u> 12 Wochen SOF-Placebo oral 1 Tablette/Tag plus RBV-Placebo oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	<u>Gruppe B/C (GT2):</u> 12 Wochen SOF oral 400 mg/Tag plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	<u>Gruppe D (GT3):</u> 24 Wochen SOF oral 400 mg/Tag plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	Im Amendment 2 wurde Patienten der Placebo-Gruppe eine SOF-Therapie im Rahmen des Studienprotokolls GS-US-334-0109 angeboten. Patienten mit GT3, welche die 12 Wochen Behandlung noch nicht abgeschlossen hatten, wurden für 24 Wochen behandelt.
ACCELERATE	<u>Gruppe A:</u> 16 Wochen PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	<u>Gruppe B:</u> 24 Wochen PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid		
Ascione 2010	<u>Gruppe A:</u> 24-48 Wochen PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV 400mg/Tag bid	<u>Gruppe B:</u> 24-48 Wochen PEG2b 1,5µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV 400mg/Tag bid		
Ferenci 2008	<u>Gruppe A:</u> 24 Wochen PEG2ab 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral 800mg/Tag bid	<u>Gruppe B:</u> 24 Wochen PEG2ab 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral 400mg/Tag bid		

Foster 2011	<u>Gruppe A/D:</u> 2 Wochen Monotherapie TEL 750mg q8h oral anschließend 24 Wochen Standardtherapie PEG2a 180µg 1x pro Woche subkutan plus RBV 400mg/Tag bid oral	<u>Gruppe B/E:</u> 2 Wochen Triple-Therapie TEL 750mg q8h oral plus PEG2a 180µg 1x pro Woche subkutan plus RBV 400mg/Tag bid oral anschließend 22 Wochen Standardtherapie PEG2a 180µg 1x pro Woche subkutan plus RBV 400mg/Tag bid oral	<u>Gruppe C/F (Placebo):</u> 2 Wochen Triple-Therapie TEL-Placebo plus PEG2a 180µg 1x pro Woche subkutan plus RBV 400mg/Tag bid oral anschließend 22 Wochen Standardtherapie PEG2a 180µg 1x pro Woche subkutan plus RBV 400mg/Tag bid oral
Lagging 2008	<u>Gruppe A</u> Standardtherapie 12 Wochen: PEG2a 180µg 1x pro Woche subkutan plus RBV 800mg/Tag bid oral	<u>Gruppe B</u> Standardtherapie 24 Wochen: PEG2a 180µg 1x pro Woche subkutan plus RBV 800mg/Tag bid oral	
Mangia 2010	<u>Gruppe A</u> Responsegesteuerte Standardtherapie*: 12 – 36 Wochen: PEG2b 1,5µg 1x pro Woche subkutan plus RBV 1000-1200 mg/Tag gewichtsabhängig bid oral	<u>Gruppe B</u> Standardtherapie 24 Wochen: PEG2b 1,5µg 1x pro Woche subkutan plus RBV 1000-1200 mg/Tag gewichtsabhängig bid oral	*je nach HCV-RNA Level in Woche 4 wurden Patienten für 12 Wochen (virologisches Ansprechen) oder 36 Wochen (kein virologisches Ansprechen) behandelt.
Manns 2011	<u>Gruppe A</u> Standardtherapie 24 Wochen: PEG2b 1,5µg 1x pro Woche subkutan plus RBV 800-1400 mg/Tag gewichtsabhängig bid oral	<u>Gruppe B</u> Standardtherapie 24 Wochen: PEG2b 1,0µg/kg 1x pro Woche subkutan plus RBV 800-1400 mg/Tag gewichtsabhängig bid oral	<u>Gruppe B</u> Standardtherapie 16 Wochen: PEG2b 1,5µg 1x pro Woche subkutan plus RBV 800-1400 mg/Tag gewichtsabhängig bid oral
Nelson 2010	<u>Gruppe A (Peg2a)</u> 24 Wochen PEG2a 180 µg 1x pro Woche subkutan plus RBV 800 mg bid	<u>Gruppe B (albINF900)</u> 24 Wochen albINF 900 µg alle zwei Wochen subkutan plus RBV 800 mg bid	<u>Gruppe C (albINF1200)</u> 24 Wochen albINF 1200 µg alle zwei Wochen subkutan plus RBV 800 mg bid

Studien für einen historischen Vergleich bei therapieerfahrenen Patienten mit HCV-GT 3				
LONESTA R-2	12 Wochen SOF oral 400 mg QD plus PEG2a 180µg 1x pro Woche subkutan plus RBV gewichtsabhän- gig 1000 – 1200 mg/Tag bid oral			
VALENCE	<u>Gruppe A (Placebo):</u> 12 Wochen SOF- Placebo oral 1 Tab- lette/Tag plus RBV- Placebo oral ge- wichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	<u>Gruppe B/C (GT2):</u> 12 Wochen SOF oral 400 mg/Tag plus RBV oral gewichts- abhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	<u>Gruppe D (GT3):</u> 24 Wochen SOF oral 400 mg/Tag plus RBV oral gewichts- abhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	Nach einem Amendment wurde Patienten der Place- bo-Gruppe eine SOF- Therapie im Rahmen des Studienprotokolls GS-US-334-0109 angeboten. Patienten mit GT3, welche die 12 Wochen Behand- lung noch nicht abge- schlossen hatten, wurden über 24 Wo- chen behandelt.
HALT-C ¹	Standardtherapie 48 Wochen: PEG2a 180µg 1x pro Woche subkutan plus RBV 1000 bis 1200 mg/Tag bid oral			Es wird nur die Lead In Phase der Studie betrachtet, in der alle Patienten die Stan- dardtherapie erhalten.
Scotto 2008	<u>Gruppe A</u> Standardtherapie Bis zu 48 Wochen: PEG2a 180µg 1x pro Woche subkutan plus RBV 15 mg/kg/Tag bid oral	<u>Gruppe B</u> Standardtherapie Bis zu 48 Wochen: PEG2b 1,5µg/kg 1x pro Woche subkutan plus RBV 15 mg/kg/Tag bid oral	Nach 12 Wochen Behandlung: Patienten mit HCV- RNA < LOD erhalten Therapie für insge- samt 48 Wochen Patiente mit HCV- RNA Verringerung um ≥ 2 log erhalten Therapie für insge- samt 24 Wochen	
Studien für einen historischen Vergleich bei therapienaiven Patienten mit HCV-GT 4				
NEUTRINO	Triple-Therapie 12 Wochen SOF 400 mg 1x täg- lich oral plus PEG2a 150µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichts- abhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid			Dosisanpassungen für Sofosbuvir waren nicht erlaubt; Ribavirin- und PEG- Dosen konnten ent- sprechend der Verpa- ckungsbeilage modi- fiziert werden.

Assem 2011	<u>Gruppe A</u> Triple-Therapie 48 Wochen: Vit E 1000 IU/Tag und Pentoxifylin 800 mg/Tag oral plus PEG2b 1,5 µg/kg pro Woche subkutan plus RBV 1000 bis 1200 mg/Tag bid oral	<u>Gruppe B</u> Triple-Therapie 48 Wochen: Vit E Placebo oral plus PEG2b 1,5µg/kg 1x pro Woche subkutan plus RBV 1000 bis 1200 mg/Tag bid oral		
Benhamou 2013	<u>Gruppe A</u> Monotherapie 2 Wochen: TEL 750 mg q8h oral	<u>Gruppe B</u> Triple-Therapie 2 Wochen: TEL 750 mg q8h oral plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV 1000 bis 1200 mg/Tag bid oral	<u>Gruppe C</u> Triple-Therapie 2 Wochen: TEL-Placebo plus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV 1000 bis 1200 mg/Tag bid oral	Nach 2 Wochen Be- handlungsphase schloss sich allen Gruppen eine Stan- dardtherapie für 46 oder 48 Wochen bestehend aus PEG2a 180µg 1x/Woche subkutan plus RBV 1000 bis 1200 mg/Tag bid oral
Kamal 2011	<u>Gruppe A</u> Standardtherapie 48 Wochen: PEG2a 180µg 1x pro Woche subkutan plus RBV 1000 bis 1200 mg/Tag bid oral	<u>Gruppe B</u> Standardtherapie 48 Wochen: PEG2b 1,5µg/kg 1x pro Woche subkutan plus RBV 1000 bis 1200 mg/Tag bid oral		
Rossignol 2009	<u>Gruppe A</u> Standardtherapie 48 Wochen: PEG2a 180µg 1x pro Woche subkutan plus RBV 1000 bis 1200 mg/Tag bid oral	<u>Gruppe B</u> Monotherapie 12 Wochen NTZ 500 mg bid oral Anschließend Stan- dardtherapie 36 Wochen (siehe Gruppe A)	<u>Gruppe C</u> Monotherapie 12 Wochen NTZ 500 mg bid oral Anschließend Triple- Therapie 36 Wochen: NTZ 500 mg bid oral plus PEG2a 180µg 1x pro Woche subkutan plus RBV 1000 bis 1200 mg/Tag bid oral	

Zeuzem 2005	<u>Gruppe A-D²:</u> Standardtherapie 42 Wochen: PEG2a 180µg 1x pro Woche subkutan plus RBV 1000 bis 1200 mg/Tag bid oral			Lead In Phase 6 Wo- chen für alle Patien- ten: Standardtherapie aus PEG2a 180µg 1x pro Woche subkutan plus RBV 1000 bis 1200 mg/Tag bid oral Anschließend Stratifizierung nach viralem Ansprechen (RVR, SPR, FPR, NUR) und Randomisierung zu einer individualisier- ten oder Standardthe- rapie ²
Studien für indirekten Vergleich bei Patienten mit HCV-GT 2,3 und HIV-Ko-Infektion				
PHOTON	<u>Gruppe A</u> Kombinationsthera- pie 12 Wochen: SOF 400 mg oral 1x täglich plus RBV oral gewichts- abhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	<u>Gruppe B</u> Kombinationsthera- pie 24 Wochen: SOF 400 mg oral bid (2x200mg) plus RBV oral gewichts- abhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	<u>Gruppe C</u> Kombinationsthera- pie 24 Wochen: SOF 400 mg oral bid (2x200mg) plus RBV oral gewichts- abhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	
Carrat 2004	<u>Gruppe A:</u> 48 Wochen PEG2b 1,5µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV 400mg/Tag bid	<u>Gruppe B:</u> 48 Wochen INF2b 3 Mio U 3x/Woche subkutan plus RBV 400mg/Tag bid		
Laguno 2004	<u>Gruppe A</u> Standardtherapie 48 Wochen: PEG2b gewichtsab- hängig 100µg – 150µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichts- abhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	<u>Gruppe B</u> Standardtherapie 48 Wochen: INF2b 3 Mio U 3x/Woche subkutan plus RBV oral gewichts- abhängig 800 bis 1000 mg/Tag bid		Für Patienten beider Gruppen mit Genotyp 2 oder 3 und einer HCV-RNA Konzent- ration von <800.000 IU/mL war die The- rapiedauer nur 24 Wochen.
Laguno 2009	<u>Gruppe A</u> Standardtherapie 48 Wochen: PEG2b gewichtsab- hängig 80 – 150µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichts- abhängig 800 bis 1200 mg/Tag bid	<u>Gruppe B</u> Standardtherapie 48 Wochen: PEG2a 150µg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichts- abhängig 800 bis 1000 mg/Tag bid		

Rodriguez 2012	<u>Gruppe A:</u> Standardtherapie 48 Wochen: PEG2a 180µg 1x pro Woche subkutan plus RBV oral 800 mg/Tag bid	<u>Gruppe B:</u> Standardtherapie 48 Wochen: PEG2a 180µg 1x pro Woche subkutan plus RBV oral gewichts- abhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid	
Sulkowski 2013a	<u>Gruppe A:</u> Triple-Therapie 44 Wochen: BOC-Placebo plus PEG2b 1,5µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichts- abhängig 600 bis 1400 mg/Tag bid	<u>Gruppe B:</u> Triple-Therapie 44 Wochen: BOC 800mg 4x/Tag oral plus PEG2b 1,5µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichts- abhängig 600 bis 1400 mg/Tag bid	<u>Lead In</u> Standardtherapie 4 Wochen: PEG2b 1,5µg/kg 1x/Woche subkutan plus RBV oral gewichts- abhängig 600 bis 1400 mg/Tag bid
Sulkowski 2013b	<u>Gruppen TVR/P-R:</u> Triple-Therapie 12 Wochen TEL 750mg oral q8h plus PEG2a 180µg 1x pro Woche subkutan plus RBV* oral bid	<u>Gruppen P-R:</u> Triple-Therapie 12 Wochen TEL-PLA plus PEG2a 180µg 1x pro Woche subkutan plus RBV* oral bid	*RBV Dosis länderspezifisch: USA, Canada: 800mg Frankreich, Deutschland: gewichtsabhängige Dosierung 1000 – 1200mg Patienten der Kohorte B erhielten zudem zwei unterschiedliche antiretrovirale Therapie-Regimes
¹ Diese Studie wertet ausschließlich Patienten der Lead In Phase aus, die im Zeitraum von 08/2001 – 12/2001 in die HALT-C Studie eingeschlossen wurden. ² Für das vorliegende Dossier sind ausschließlich die Standardbehandlungsarme relevant, weshalb auf die detaillierte Darstellung der acht individualisierten Behandlungsarme verzichtet wird. Detaillierte Informationen zu allen Therapieschemata finden sich in der Publikation Zeuzem 2005 (206). PEG2a: Pegyliertes Interferon α -2a, PEG2b: Pegyliertes Interferon α -2b, SOF, Sofosbuvir, RBV, Ribavirin, FLU: Fluvastatin, TEL: Telaprevir, INF: Interferon, NTZ: Nitazoxanid, MCB: Mericitabin, PLA: Placebo, bid: zweimal täglich, HCV: Hepatitis –C-Virus, GT: Genotyp, RNA: Ribonukleinsäure, HIV: Humanes Immundefizienz-Virus, RVR: schnelles (rapid) virologisches Ansprechen, SPR: langsames (slow) virologisches Ansprechen, FPR: flaches (flat) virologisches Ansprechen, NUR: kein virologisches Ansprechen (Null-Responder), LOD: untere Detektionsgrenze.			

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

Tabelle 4-85: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen: Interventionelle Studien des pharmazeutischen Unternehmens einschließlich Studien zur Anwendung Interferon-freier Regime bei Patienten mit CHC durch HCV-GT 2,3 sowie spezielle Patientengruppen (HCC, HIV)

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Median (Range)	Geschlecht w / m n	Patienten mit Zirrhose n (%)	Patienten mit GT 1 n (%)	Patienten mit GT 2 n (%)	Patienten mit GT 3 n (%)	Patienten mit GT 4,5,6 n (%)	IL28B-Genotyp (CC/-non CC) n/n	Viruslast (<=800.000 IU/ml) n/n
FUSION										
SOF/RBV 12W	103	56 (30-69)	30/73	36 (35,3)	0	36 (35,0)	64 (62,1)	0	31/72	23/80
SOF/RBV 16W	98	55 (24-70)	31/67	32 (32,7)	0	32 (32,7)	63 (64,3)	0	30/68	21/77
NEUTRINO	327	54 (19-70)	118/209	54 (16,7)	292 (89,3)	0	0	35 (10,7)	95/232	60/267
PHOTON										
Gruppe A	68	50 (24-71)	13/55	7 (10,3)	0	26 (38,2)	42 (61,8)	0	25/43	k.A.
Gruppe B	41	54 (34-68)	4/37	10 (24,4)	0	24 (58,5)	17 (41,5)	0	20/21	k.A.
Gruppe C	114	49 (25-70)	21/93	5 (4,4)	114 (100,0)	0	0	0	30/83	k.A.
P7977-2025	61	59 ¹ (46-73)	12/49	61 (100,0)	45 (73,8)	8 (13,1)	7 (11,5)	1 (1,6)	13/47	k.A.
VALENCE										
Gruppe A	419	51 (19-74)	169/250	88 (21,0)	0	91 (21,7)	328 (78,3)	0	136/283	k.A.
Gruppe B	85	51 (19-72)	36/49	18 (21,2)	0	18 (21,2)	67 (78,8)	0	22/63	k.A.
Gruppe C	73	60 (28-74)	33/40	10 (13,7)	0	73 (100,0)	0	0	24/49	13/60
Gruppe D	11	44 (30-59)	5/6	2 (18,2)	0	0	11 (100,0)	0	4/7	k.A.
	250	50 (19,69)	95/155	58 (23,2)	0	0	250 (100,0)	0	86/164	67/183
1) Mittelwert										

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

Tabelle 4-86: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen: Studien zu Anwendung von Interferon-freien Regimes bei Patienten mit CHC durch HCV-GT 1

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Median (Range)	Geschlecht w/m n	Patienten mit Zirrhose n (%)	Patienten mit GT 1 n (%)	Patienten mit GT 2 n (%)	Patienten mit GT 3 n (%)	Patienten mit GT 4,5,6 n (%)	IL28B-Genotyp (CC/-non CC) n/n	Viruslast (</>800.000 IU/ml) n/n
QUANTUM Gruppe G	25	52 (22-69)	12/13	2 (8,0)	19 (76,0)	3 (12,0)	3 (12,0)	0	6/19	4/21
Osirusi 2013 Gruppe 1	10	54 (50-57)	6/4	k.A.	10 (100,0)	0	0	0	k.A.	k.A.
Gruppe A	25	54 (51-56)	6/19	k.A.	25 (100,0)	0	0	0	4/21	9/16
Gruppe B	25	55 (48-59)	11/14	k.A.	25 (100,0)	0	0	0	4/21	11/14

Tabelle 4-87: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen: Studien für einen historischen Vergleich bei therapie-naiven Patienten mit CHC durch HCV-GT 1

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Median (Range)	Geschlecht w/m n	Patienten mit Zirrho- se n (%)	Patienten mit GT 1 n (%)	Patienten mit GT 2 n (%)	Patienten mit GT 3 n (%)	Patienten mit GT 4,5,6 n (%)	IL28B- Genotyp (CC/-non CC) n/n	Viruslast ($\leq/\geq 800.000$ IU/ml) n/n
ATOMIC										
Gruppe A	52	53 (24-63)	17/35	0	52 (100)	0	0	0	13/39	7/45
Gruppe B	125	53 (19-72)	52/73	0	109 (87,2)	0	0	16 (12,8)	36/99	33/92
Gruppe C	155	52 (18-74)	49/106	0	155 (100)	0	0	0	39/116	28/127
Gruppe C1	75	51 (18-70)	29/46	0	75 (100)	0	0	0	20/55	12/63
Gruppe C2	75	53 (21-74)	19/56	0	75 (100)	0	0	0	19/56	15/60
NEUTRINO	327	54 (19-70)	118/209	54 (16,7)	292 (89,3)	0	0	35 (10,7)	95/232	60/267
ADVANCE	1088		452/636	68 (6,2)	1088 (100)	0	0	0	k.A.	249/839
Gruppe A	363	49 (19-69)	149/214	21 (7,1)	363 (100)	0	0	0	k.A.	82/281
Gruppe B	364	49 (19-68)	153/211	26 (5,8)	364 (100)	0	0	0	k.A.	85/279
Gruppe C	361	49 (18-69)	150/211	21 (5,8)	361 (100)	0	0	0	k.A.	82/279
Marcellin 2011										
Gruppe A	40	47 (23-63)	20/20	1 (2,5)	40 (100)	0	0	0	k.A.	10/30
Gruppe B	42	46 (20-65)	22/20	1 (2,4)	42 (100)	0	0	0	k.A.	8/34
Gruppe C	40	40 (22-61)	19/21	0	40 (100)	0	0	0	k.A.	7/33
Gruppe D	39	49 (19-63)	20/19	2 (5,1)	39 (100)	0	0	0	k.A.	5/34

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

Tabelle 4-88: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen: Studien für einen historischen Vergleich bei therapie-naiven Patienten mit CHC durch HCV-GT 1 und Zirrhose

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Median (Range)	Geschlecht w/m n	Patienten mit Zirrhose n (%)	Patienten mit GT 1 n (%)	Patienten mit GT 2 n (%)	Patienten mit GT 3 n (%)	Patienten mit GT 4,5,6 n (%)	IL28B-Genotyp (CC/-non CC) n/n	Viruslast ($\leq/\geq 800.000$ IU/ml) n/n
NEUTRINO	327	54 (19-70)	118/209	54 (16,7)	292 (89,3)	0	0	35 (10,7)	95/232	60/207
ADVANCE	1088		452/636	68 (6,2)	1088 (100)	0	0	0	k.A.	249/839
Gruppe A	363	49 (19-69)	149/214	21 (7,1)	363 (100)	0	0	0	k.A.	82/281
Gruppe B	364	49 (19-68)	153/211	26 (5,8)	364 (100)	0	0	0	k.A.	85/279
Gruppe C	361	49 (18-69)	150/211	21 (5,8)	361 (100)	0	0	0	k.A.	82/279
SPRINT-1		MW (SD)								
Gruppe 1	104	48,3 (6,9)	34/70	8 (8)	104 (100)	0	0	0	k.A.	k.A.
Gruppe 2	103	47,7 (7,4)	52/51	7 (7)	103 (100)	0	0	0	k.A.	k.A.
Gruppe 3	103	47,6 (8,3)	45/58	6 (6)	103 (100)	0	0	0	k.A.	k.A.
Gruppe 4	107	46,4 (8,0)	44/63	7 (7)	107 (100)	0	0	0	k.A.	k.A.
Gruppe 5	103	46,7 (8,8)	40/63	9 (9)	103 (100)	0	0	0	k.A.	k.A.
Gruppe 6	16	50,3 (8,5)	7/9	0	16 (100)	0	0	0	k.A.	k.A.
Gruppe 7	59	48,7 (5,8)	18/41	4 (7)	59 (100)	0	0	0	k.A.	k.A.
SPRINT-2										
Gruppe A	363	50 (18-75)	157/206	13 (4)	363 (100)	0	0	0	k.A.	55/308
Gruppe B	368	51 (21-76)	139/229	16 (4)	368 (100)	0	0	0	k.A.	54/314
Gruppe C	366	50 (21-67)	145/221	24 (7)	366 (100)	0	0	0	k.A.	53/313

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Median (Range)	Geschlecht w/m n	Patienten mit Zirrho- se n (%)	Patienten mit GT 1 n (%)	Patienten mit GT 2 n (%)	Patienten mit GT 3 n (%)	Patienten mit GT 4,5,6 n (%)	IL28B- Genotyp (CC/-non CC) n/n	Viruslast (</=800.000 IU/ml) n/n
PROPEL										
Gruppe A	80	47 (18-62)	35/45	17 (21)	72 (90)	0	0	8 (10)	15/34	13/67
Gruppe B	81	47 (23-62)	33/48	18 (22)	77 (95)	0	0	4 (5)	12/37	18/63
Gruppe C	82	47 (21-65)	24/58	18 (22)	76 (93)	0	0	6 (7)	13/33	9/73
Gruppe D	81	48 (23-60)	28/53	23 (28)	78 (96)	0	0	3 (4)	11/44	13/68
Gruppe E	84	48 (22-65)	33/51	19 (23)	77 (92)	0	0	7 (8)	12/34	18/66
Hassanein 2004		MW (SD)				Nicht GT1				
Gruppe A	224	42,4 (8,9)	73/151	34 (15)	145 (64)	79 (36)			k.A.	k.A.
Gruppe B	453	42,8 (10,1)	129/324	56 (12)	298 (66)	155 (34)			k.A.	k.A.
Gruppe C	444	42,3 (9,6)	119/325	54 (12)	285 (64)	159 (36)			k.A.	k.A.
JUMP-C		MW (SD)						GT4		
Gruppe A	81	49,7 (10,4)	30/51	21 (25,9)	76 (93,8)	0	0	5 (6,2)	18/25	11/70
Gruppe B	85	48,2 (9,8)	18/67	23 (27,1)	85 (100)	0	0	0	34/37	12/71

Tabelle 4-89: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen: Studien für einen historischen Vergleich bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch HCV-GT 2

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Median (Range)	Geschlecht w / m n	Patienten mit Zirrhose n (%)	Patienten mit GT 1 n (%)	Patienten mit GT 2 n (%)	Patienten mit GT 3 n /%	Patienten mit GT 4,5,6 n /%	IL28B-Genotyp (CC/-non CC) n/n	Viruslast ($\leq/\geq 800.000$ IU/ml) n/n
FUSION										
Gruppe A	103	56 (30-69)	30/73	36 (35,3)	0	36 (35,0)	64 (62,1)	0	31/72	23/103
Gruppe B	98	55 (24-70)	31/67	32 (32,7)	0	32 (32,7)	63 (64,3)	0	30/68	80/103
VALENCE										
Gruppe A	419	51 (19-74)	169/250	88 (21,0)	0	91 (21,7)	328 (78,3)	0	136/283	k.A.
	85	51 (19-72)	36/49	18 (21,2)	0	18 (21,2)	67 (78,8)	0	22/63	k.A.
Gruppe B	73	60 (28-74)	33/40	10 (13,7)	0	73 (100,0)	0	0	24/49	13/60
Gruppe C	11	44 (30-59)	5/6	2 (18,2)	0	0	11 (100,0)	0	4/7	k.A.
Gruppe D	250	50 (19,69)	95/155	58 (23,2)	0	0	250 (100,0)	0	86/164	67/183
HALT-C		MW (SD)						Andere		
	604	49,9 (7,5)	166/438	233 (39)	539 (89)	31 (5)	26 (4)	8 (1,3)	k.A.	k.A.
Scotto 2008		MW (SD)						GT4		
Gruppe A	71	45,9 (9,3)	29/42	13 (18,3)	45 (63,3)	6 (8,5)	8 (11,3)	12 (16,9)	k.A.	k.A.
Gruppe B	72	47,8 (9,6)	32/40	13 (18,0)	47 (65,2)	5 (6,9)	9 (12,5)	11 (15,3)	k.A.	k.A.

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

Tabelle 4-90: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen: Studien für einen historischen Vergleich bei therapie-naiven Patienten mit CHC durch HCV-GT 3

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Median (Range)	Geschlecht w / m n	Patienten mit Zirrho- se n (%)	Patienten mit GT 1 n (%)	Patienten mit GT 2 n (%)	Patienten mit GT 3 n /%	Patienten mit GT 4,5,6 n /%	IL28B- Genotyp (CC/-non CC) n/n	Viruslast (</>800.000 IU/ml) n/n
ELECTRON Gruppe 4	11	46 (36-57)	2/9	0	0	4 (36,4)	7 (63,6)	0	4/7	k.A.
VALENCE Gruppe A	419	51 (19-74)	169/250	88 (21)	0	91 (21,7)	328 (78,3)	0	136/283	k.A.
Gruppe B	85	51 (19-72)	36/49	18 (21,2)	0	18 (21,2)	67 (78,8)	0	22/63	k.A.
Gruppe C	73	60 (28-74)	33/40	10 (13,7)	0	73 (100,0)	0	0	24/49	13/60
Gruppe D	11	44 (30-59)	5/6	2 (18,2)	0	0	11 (100,0)	0	4/7	k.A.
	250	50 (19,69)	95/155	58 (23,2)	0	0	250 (100,0)	0	86/164	67/183
ACCELERATE Gruppe A		MW (SD)								
Gruppe B	732	46,0 (9,8)	284/448	185 (25)	0	372 (50,8) ¹	358 (48,9)	0	k.A.	224/508
	731	45,6 (10,0)	270/461	165 (23)	0	356 (48,7) ¹	369 (50,5)	0	k.A.	228/503
Ascione 2010 Gruppe A	320	MW (SD)	145/175	59 (18,4)	181 (56,6)	99 (30,9)	35 (10,9)	5 (1,6)	k.A.	k.A.
Gruppe B	160	51,3 (10,3)	79/81	33 (20,6)	89 (55,6)	49 (30,6)	18 (11,3)	4 (2,5)	k.A.	k.A.
	160	48,9 (11,3)	66/94	26 (16,3)	92 (57,5)	50 (31,2)	17 (10,6)	1 (0,6)	k.A.	k.A.
Ferenci 2008 Gruppe A		MW (SD)								
Gruppe B	141	36,8 (11,1)	57/84	k.A.	0	18 (12,8)	19 (13,5)	0	k.A.	k.A.
	141	36,2 (10,7)	54/87	k.A.	0	123 (87,2)	122 (86,5)	0	k.A.	k.A.

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

Foster 2011										
Gruppe A	9	42 (21-60)	2/7	0	0	9 (100,0)	0	0	k.A.	1/8
Gruppe B	5	59 (48-61)	4/1	0	0	5 (100,0)	0	0	k.A.	1/5
Gruppe C	9	52 (28-61)	4/5	0	0	9 (100,0)	0	0	k.A.	3/6
Gruppe D	8	43 (31-60)	3/5	0	0	0	8 (100,0)	0	k.A.	1/7
Gruppe E	9	44 (27-51)	1/8	0	0	0	9 (100,0)	0	k.A.	2/7
Gruppe F	9	39 (20-63)	0/9	1 (11) ²	0	0	9 (100,0)	0	k.A.	3/6
Lagging 2008		MW (SD)								
Gruppe A	194	41,5 (10,9)	71/123	23 (13)	0	55 (28)	137 (71)	0	k.A.	k.A.
Gruppe B	188	42,0 (10,8)	83/105	23 (13)	0	49 (26)	139 (74)	0	k.A.	k.A.
Mangia 2010		MW (SD)								
Gruppe A	207	39,8 (8,7)	52/155	k.A.	0	0	207 (100,0)	0	k.A.	k.A.
Gruppe B	207	40,6 (9,8)	45/162	k.A.	0	0	207 (100,0)	0	k.A.	k.A.
Manns 2011		MW (SD)								
Gruppe A	230	38,8 (10,2)	91/139	k.A.	0	38 (16,5)	192 (83,5)	0	k.A.	k.A.
Gruppe B	224	39,9 (11,2)	78/146	k.A.	0	49 (21,9)	175 (78,1)	0	k.A.	k.A.
Gruppe C	228	39,7 (11,1)	80/148	k.A.	0	48 (21,1)	180 (78,9)	0	k.A.	k.A.
Nelson 2010		MW (SD)								
Gruppe A	310	44,1 (10,6)	135/175	k.A.	0	143 (46,1)	167 (53,9)	0	k.A.	128/182
Gruppe B	312	45,3 (11,7)	126/186	k.A.	0	142 (45,5)	170 (54,5)	0	k.A.	124/188
Gruppe C	310	44,1 (11,5)	126/184	k.A.	0	142 (45,8)	168 (54,2)	0	k.A.	119/191

1) Zudem waren in Gruppe A zwei Patienten und in Gruppe B vier Patienten mit einer HCV Infektion durch sowohl Genotyp 2 als auch Genotyp 4 eingeschlossen.

2) Zirrhose war Ausschlusskriterium, dennoch wurde ein Patient mit Zirrhose eingeschlossen.

Tabelle 4-91: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen: Studien für einen historischen Vergleich bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch HCV-GT 3

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Median (Range)	Geschlecht w /m n	Patienten mit Zirrhose n (%)	Patienten mit GT 1 n (%)	Patienten mit GT 2 n (%)	Patienten mit GT 3 n /%	Patienten mit GT 4,5,6 n /%	IL28B-Genotyp (CC/-non CC) n/n	Viruslast (</=800.000 IU/ml) n/n
LONESTAR-2	47	56* (39-72)	15/32	26 (55)	0	23 (49)	24 (51)	0	17/30	k.A.
VALENCE	419	51 (19-74)	169/250	88 (21)	0	91 (21,7)	328 (78,3)	0	136/283	k.A.
Gruppe A	85	51 (19-72)	36/49	18 (21,2)	0	18 (21,2)	67 (78,8)	0	22/63	k.A.
Gruppe B	73	60 (28-74)	33/40	10 (13,7)	0	73 (100,0)	0	0	24/49	13/60
Gruppe C	11	44 (30-59)	5/6	2 (18,2)	0	0	11 (100,0)	0	4/7	k.A.
Gruppe D	250	50 (19,69)	95/155	58 (23,2)	0	0	250 (100,0)	0	86/164	67/183
HALT-C	604	MW (SD) 49,9 (7,5)	166/438	233 (39)	539 (89)	31 (5)	26 (4)	Andere 8 (1,3)	k.A.	k.A.
Scotto 2008		MW (SD)						GT4		
Gruppe A	71	45,9 (9,3)	29/42	13 (18,3)	45 (63,3)	6 (8,5)	8 (11,3)	12 (16,9)	k.A.	k.A.
Gruppe B	72	47,8 (9,6)	32/40	13 (18,0)	47 (65,2)	5 (6,9)	9 (12,5)	11 (15,3)	k.A.	k.A.
*Mittelwert										

Tabelle 4-92: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen: Studien für einen historischen Vergleich bei therapie-naiven Patienten mit CHC durch HCV-GT 4(5,6)

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Median (Range)	Geschlecht w / m n	Patienten mit Zirrhose n (%)	Patienten mit GT 1 n (%)	Patienten mit GT 2 n (%)	Patienten mit GT 3 n (%)	Patienten mit GT 4 (5, 6) ¹ n (%)	IL28B-Genotyp (CC/-non CC) n/n	Viruslast (</≥800.000 IU/ml) n/n
NEUTRINO	327	54 (19-70)	118/209	54 (16,7)	292 (89,3)	0	0	35 (10,7)	95/232	60/267
Assem 2011		MW (SD)						GT4		
Gruppe A	100	44,3 (12,3)	69/31	k.A. ²	0	0	0	100 (100)	k.A.	k.A.
Gruppe B	100	45,9 (10,3)	58/42	k.A. ²	0	0	0	100 (100)	k.A.	k.A.
Benhamou 2013								GT4		
Gruppe A	8	43 (36-61)	5/3	0	0	0	0	8 (100)	k.A.	4/4
Gruppe B	8	41 (28-52)	6/2	0	0	0	0	8 (100)	k.A.	3/5
Gruppe C	8	46 (30-56)	4/4	0	0	0	0	8 (100)	k.A.	4/4
Kamal 2011		MW (SD)						GT4	k.A.	k.A.
Gruppe A	109	41,8 (7,6)	50/59	0	0	0	0	109 (100)	k.A.	k.A.
Gruppe B	108	41,0 (7,5)	60/48	0	0	0	0	108 (100)	k.A.	k.A.
Rossignol 2009								GT4		
Gruppe A	40	39 (20-57)	4/36	1 (3)	0	0	0	40 (100)	k.A.	k.A.
Gruppe B	28	38 (21-55)	3/25	1 (4)	0	0	0	28 (100)	k.A.	k.A.
Gruppe C	28	38 (22-54)	1/27	3 (11)	0	0	0	28 (100)	k.A.	k.A.
Zeuzem 2005		MW (SD)						GT4,5		
Gruppe A	84	40,4 (9,8)	29/55	k.A.	47 (56)	12 (14)	23 (28)	2 (2)	k.A.	k.A.
Gruppe B	32	41,4 (10,7)	11/21	k.A.	30 (94)	0	2 (6)	0	k.A.	k.A.
Gruppe C	5	41,2 (14,3)	3/2	k.A.	4 (80)	0	0	1 (20)	k.A.	k.A.
Gruppe D	11	44,6 (11,2)	6/5	k.A.	8 (73)	0	0	2 (18)	k.A.	k.A.
1) In allen betrachteten Studien wurden nur Patienten mit GT 4 eingeschlossen.										

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Median (Range)	Geschlecht w /m n	Patienten mit Zirrrho- se n (%)	Patienten mit GT 1 n (%)	Patienten mit GT 2 n (%)	Patienten mit GT 3 n (%)	Patienten mit GT 4 (5, 6)¹ n (%)	IL28B- Genotyp (CC/-non CC) n/n	Viruslast (</=800.000 IU/ml) n/n
2) Anzahl der Patienten mit einem Fibrosescore F3/F4 32 in Gruppe A bzw. 38 in Gruppe B.										

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

Tabelle 4-93: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen: Studien für indirekten Vergleich bei Patienten mit CHC durch HCV-GT 2,3 und HIV-Ko-Infektion

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Median (Range)	Geschlecht w /m n ^a	Patienten mit Zirrho- se n (%)	Patienten mit GT 1 n (%)	Patienten mit GT 2 n (%)	Patienten mit GT 3 n /%	Patienten mit GT 4,5,6 n /%	IL28B- Genotyp (CC/-non CC) n/n	Viruslast (</≥800.000 IU/ml) n/n ^a
PHOTON										
Gruppe A	68	50 (24-71)	13/55	7 (10,3)	0	26 (38,2)	42 (61,8)	0	25/43	k.A.
Gruppe B	41	54 (34-68)	4/37	10 (24,4)	0	24 (58,5)	17 (41,5)	0	20/21	k.A.
Gruppe C	114	49 (25-70)	21/93	5 (4,4)	114 (100)	0	0	0	30/83	k.A.
Carrat 2004		MW (SD)				GT2/3		GT4 + andere		
Gruppe A	205	39,5 (5,5)	47/158	80 (39)	99 (48)	78 (38)		28 (14)	k.A.	k.A.
Gruppe B	207	39,7 (5,4)	61/146	80 (39)	99 (48)	77 (38)		29 (14)	k.A.	k.A.
Laguno 2004		MW								
Gruppe A	52	40	37%/63%	k.A.	k.A. (55)	k.A. (4)	k.A. (33)	k.A. (8) ^b	k.A.	53%/47%
Gruppe B	43	40	26%/74%	k.A.	k.A. (43)	k.A. (2)	k.A. (33)	k.A. (21) ^b	k.A.	38%/62%
Laguno 2009		MW (SD)								
Gruppe A	86	40,0 (5,0)	18/68	k.A.	32 (39,5)	3 (3,7)	31 (38,3)	15 (18,5) ^b	k.A.	38/48
Gruppe B	96	40,6 (5,4)	32/64	k.A.	47 (50,5)	3 (3,2)	28 (30,1)	15 (16,3) ^b	k.A.	46/50
Rodriguez 2012		MW (SD)								
Gruppe A	135	45,2 (8,4)	29/106	16 (12)	135 (100)	0	0	0	k.A.	29/106
Gruppe B	275	45,5 (8,2)	51/224	30 (11)	275 (100)	0	0	0	k.A.	52/223
Sulkowski 2013a										
Gruppe A	34	45,1 (9,8)	12/22	1 (3)	34 (100)	0	0	0	6/28	4/30
BOC	64	42,9 (8,3)	20/46	2 (3)	63 (99)	0	0	1 (1) ^c	16/48	8/56

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

Sulkowski 2013b		MW (SD)				Anderer Genotyp		
Gruppe A1	7	39 (24-50)	1/6	0	7 (100,0)	0	k.A.	k.A.
Gruppe A2	6	48 (42-65)	2/4	0	5 (83,3)	1 (16,6)	k.A.	k.A.
<u>Gruppe B1</u>	16	48 (31-57)	0/16	2 (12,5)	16 (100,0)	0	k.A.	k.A.
Gruppe B2	8	47 (31-53)	1/7	0	7 (87,5)	1 (12,5)	k.A.	k.A.
a: Bei Studien, für die sich die Angaben in Prozent nicht in ganze Personenzahlen zurückrechnen lassen, Angaben in Prozent. b: nur GT 4 c: nur GT 6								

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

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

Interventionelle Studien der Phase II und III des pharmazeutischen Unternehmers einschließlich Studien zur Anwendung Interferon-freier Regime bei Patienten mit CHC durch HCV-GT 2,3 sowie spezielle Patientengruppen (HCC, HIV)

Unter den weiteren Untersuchungen werden zusätzlich zu den RCTs (s. Abschnitt 4.3.1.1) Ergebnisse weiterer interventioneller Studien des pharmazeutischen Unternehmers dargestellt, um ein vollständiges Bild für alle Patienten zu geben, die entsprechend der Zulassung von Sofosbuvir behandelt werden können. Teilweise werden die hier beschriebenen Studien in den historischen Vergleichen berücksichtigt. Abgesehen von den Studien ATOMIC, ELECTRON, LONESTAR-2 und NEUTRINO wurden in allen anderen Studien Interferon-freie Regime geprüft, auch bei speziellen, schwierig zu behandelnden Patientengruppen (Ko-Infektion mit HIV, HCC vor Transplantation).

Die Ergebnisse der Studien zur Prüfung von Interferon-freien Regimen sind insbesondere relevant für Patienten, für die es aktuell keine Therapieoption gibt. Da alle bisher zur Verfügung stehenden Therapien Interferon-basiert sind, gilt dies für alle Patienten mit schweren Komorbiditäten bzw. Unverträglichkeit von Interferon sowie für Patienten mit HCC vor Transplantation. Der Nutznachweis ist für diese Patientengruppen gleichbedeutend mit einem Zusatznutzen.

Für Patienten mit CHC durch den HCV-GT1 werden Ergebnisse der einarmigen Studie **NEUTRINO** dargestellt. In diese Studie wurden therapienaive Patienten eingeschlossen, einschließlich Patienten mit einer Leberzirrhose. Das einarmige Design der Studie wurde mit den Zulassungsbehörden abgestimmt (s.o., Beginn des Abschnitts 4.3.2.3). Die Studie wurde konzipiert, um in Bezug auf den Endpunkt SVR einen Vergleich gegenüber einem historischen Kontrollwert durchzuführen. Die Patienten wurden über 12 Wochen täglich mit 400mg Sofosbuvir und Ribavirin sowie einmal wöchentlich 180µg Peginterferon alfa-2a behandelt.

Als weitere Untersuchungen werden Ergebnisse der randomisierten Studien **FUSION** präsentiert, in denen die Wirksamkeit der Sofosbuvir-Therapie bei Patienten mit Genotyp 2 und 3 untersucht wurde, die nach einer vorherigen Interferon-Therapie kein anhaltendes virologisches Ansprechen erreichten (*Non-Response* oder *Relapse*). Gemäß der Leitlinie der *European Association for the Study of the Liver* (EASL) wird eine erneute Behandlung mit der PEG/RBV-Therapie nur für Patienten empfohlen, bei denen ein dringender Behandlungsbedarf besteht oder die Exposition der vorherigen Behandlung nicht ausreichend war, wobei der Behandlungserfolg begrenzt ist (213). In der Studie FUSION wurde ein randomisierter Vergleich der 12-wöchigen vs. der 16-wöchigen jeweils täglichen Anwendung von Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin geprüft. In die Studie wurden ebenfalls Patienten mit einer Zirrhose eingeschlossen.

Vorgestellt werden außerdem Ergebnisse der RCT **VALENCE**. Diese wurde als placebokontrollierte Studie konzipiert zur Prüfung gegenüber der täglichen Anwendung von 400mg Sofosbuvir mit Ribavirin über einen Zeitraum von 12 Wochen. Eingeschlossen wurden sowohl therapienaive wie auch vorbehandelte Patienten mit CHC durch die GT 2 und 3. Diese Studie umfasste ebenfalls auch Patienten mit einer Zirrhose. Nachdem sich bereits in der Studie FUSION abzeichnete, dass Patienten mit einer CHC durch den GT 3 von einer längeren Therapiedauer profitieren, wurde die Studie VALENCE entblindet und das Studiendesign durch ein Amendment revidiert (174). Die Dauer der Behandlung von Patienten mit CHC durch GT 3 wurde auf 24 Wochen ausgedehnt und allen Patienten der Placebogruppe wurde im Rahmen eines separaten Studienprotokolls eine Behandlung mit Sofosbuvir angeboten. Innerhalb der Studie wurden die Patienten entweder mit Placebo behandelt (bedingt durch das Amendment mit unterschiedlicher Dauer). Die Gruppe von Patienten mit CHC durch GT 2 wurde über 12 Wochen mit täglich 400 mg Sofosbuvir und Ribavirin behandelt, eine kleine Gruppe von Patienten mit CHC durch GT 3 wurde ebenfalls über 12 Wochen mit täglich 400 mg Sofosbuvir und Ribavirin behandelt und der größte Teil der Studienpopulation mit CHC durch GT 3 erhielt über 24 Wochen täglich 400 mg Sofosbuvir und Ribavirin. Die Studie VALENCE war zum Zeitpunkt der Dossier-Erstellung noch nicht abgeschlossen.

Zudem werden vom pharmazeutischen Unternehmer weitere nicht randomisierte Studien vorgelegt, in denen spezifische Patientenkollektive untersucht werden und die ebenfalls zum Zeitpunkt der Dossier-Erstellung noch nicht abgeschlossen waren. Jede dieser Studien wurde hinsichtlich einer spezifischen Fragestellung konzipiert und schließt demnach spezifische, sich voneinander unterscheidende Patientengruppen ein. Beide Studien konzentrieren sich auf die Sicherheit und Wirksamkeit der Therapie mit Sofosbuvir in einer krankheitsspezifischen Situation, die – basierend auf den bisher vorliegenden klinischen Daten und Erfahrungen – von einer derartigen Therapie maßgeblich profitieren können.

Eine dieser beiden Studien ist die Studie **PHOTON**, in der die Anwendung eines Interferonfreien Regimes bei Patienten mit einer Ko-Infektion durch HIV geprüft wird. Eingeschlossen wurden neben therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 1,2,3 auch therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 2,3, die eine HIV Ko-Infektion haben. Patienten mit CHC durch GT 1 und therapieerfahrene Patienten erhielten über 24 Wochen 400mg Sofosbuvir und Ribavirin. Therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 2,3 erhielten dieses Regime für eine Dauer von 12 Wochen. Wie bereits ausgeführt (s.o., Beginn des Abschnitts 4.3.2.3), wird bei diesen Patienten durchaus geraten – sofern keine dringende Behandlungsindikation vorliegt – mit der Behandlung zu warten, bis besser verträgliche Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Die Gründe für die Durchführung einer einarmigen Studien wurde oben bereits dargelegt (s. Beginn des Abschnitts 4.3.2.3).

Eine weitere spezielle Patientengruppe sind Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC), die sich auf der Warteliste zur Lebertransplantation befinden und die in die Studie **P799-2025** eingeschlossen wurden, um die Wirksamkeit einer Sofosbuvir-Behandlung auf das Wiederauftreten der HCV-Infektion nach Transplantation zu untersuchen. Die Patienten erhielten vor der Transplantation eine Therapie bestehend aus täglich 400mg Sofosbuvir und Ribavirin. Die

Therapie wurde längstens bis zur Transplantation durchgeführt. Zur Begründung des einarmigen Studiendesigns siehe Beginn des Abschnitts 4.3.2.3. Für diese Studie war ursprünglich geplant, dass die Patienten bis zum Zeitpunkt der Transplantation, längstens jedoch für 24 Wochen täglich 400mg Sofosbuvir in Kombination mit gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin erhalten sollten. Tatsächlich wurden die Patienten immer bis zum Zeitpunkt der Transplantation behandelt. Als primärer Endpunkt wurde das SVR 12 Wochen nach Transplantation bestimmt, was somit gleichbedeutend ist mit dem SVR 12 Wochen nach Therapieende war. Diese Studie war zum Zeitpunkt der Dossier-Erstellung ebenfalls noch nicht abgeschlossen und es werden an dieser Stelle Zwischenergebnisse vorgestellt.

Gemeinsam ist allen oben genannten Studien, dass jeweils Patienten ab 18 Jahren eingeschlossen wurden. Ziel der Studie war jeweils die Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit des untersuchten Sofosbuvir-basierten Therapieregimes sowie ggf. die Beurteilung der Lebensqualität zu jeweils in der Regel identisch definierten Zeitpunkten. Die Sicherheit wurde in allen Studien in vergleichbarer Weise beurteilt. In allen Studien wurde die Wirksamkeit anhand des dauerhaften virologischen Ansprechens (SVR) 12 Wochen (primärer Endpunkt) und 24 Wochen nach Beendigung der Therapie geprüft. In der Studie P799-2025 wurde der Endpunkt SVR abweichend definiert und bezog sich auf den Zeitpunkt der Transplantation. Dieser Zeitpunkt war jedoch bei den meisten Patienten identisch mit dem Ende des geprüften antiviralen Therapieregimes.

Weitere detaillierte Informationen zu den Studiendesigns und der statistischen Analyse finden sich im Anhang 4-F bzw. in den jeweiligen Studienprotokollen und statistischen Analyseplänen im Modul 5.

Studien zur Anwendung Interferon-freier Regimes bei Patienten mit CHC durch GT 1:

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Sofosbuvir:

Die Studie **QUANTUM** hatte das Ziel, die Sicherheit und Wirksamkeit einer Interferon-freien Therapie zu untersuchen. Dazu wurden auf Basis verfügbarer klinischer Daten 9 unterschiedliche Therapieregimes zusammengestellt und untersucht. Für das vorliegende Dossier und die Bewertung von Sofosbuvir von Belang ist der Studienarm Gruppe G relevant, in dem 400mg Sofosbuvir entsprechend der Zulassung über 24 Wochen täglich in Kombination mit Ribavirin geprüft wurde. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten mussten eine CHC haben, waren therapienaiv und wurden - stratifiziert nach Genotyp, HCV-RNA-Level und Fibrose-Score - zu gleichen Teilen in die Behandlungsarme randomisiert.

Eine nicht vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführte Studie wurde von **Osinusi** et al. 2013 (179),(180) veröffentlicht, in der ebenfalls die Interferon-freie Behandlung aus täglich 400mg Sofosbuvir in Kombination mit gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin über 24 Wochen bei Patienten mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 untersucht wurde. Wie auch in der Studie QUANTUM wurde SVR24 als primärer Endpunkt untersucht.

Beide Studien sind hinsichtlich des geprüften Therapieregimes identisch: Das zu bewertende Arzneimittel wurde in zulassungskonformer Dosierung in Kombination mit Ribavirin über einen Zeitraum von 24 Wochen verabreicht und anhand gleich definierter Endpunkte beurteilt. Die jeweils betrachteten Patientenkollektive unterschieden sich dahingehend, dass die Studie Osinusi 2013 Patienten mit ungünstigen Behandlungsscharakteristika einschloss, für die also eine geringere Wahrscheinlichkeit des Therapieansprechens zu erwarten wäre. Die Darstellung der Ergebnisse aus beiden Studien beleuchtet die Möglichkeit einer Interferon-freien Behandlung von Patienten mit einer CHC durch GT 1. Dies ist insbesondere für diejenigen Patienten mit GT 1-Infektion relevant, bei denen aktuell bspw. aus medizinischen Gründen oder wegen Unverträglichkeit eine Interferon-Therapie nicht möglich ist. Da für diese Patienten aktuell keine Therapiemöglichkeit besteht, ist ein Vergleich mit einer der Standardtherapien nicht möglich. Der Nachweis eines Nutzens für diese Patienten muss als gleichbedeutend mit einem Zusatznutzen angesehen werden.

Studien für die Durchführung historischer Vergleiche

Neben der deskriptiven Darstellung der Ergebnisse einer Interferon-freien Behandlung und der Anwendung von Sofosbuvir bei Patienten mit spezifischen Indikationen wurden in Absprache mit den Zulassungsbehörden mittels der Ergebnisse aus den Studien mit Sofosbuvir ein historischer Vergleich durchgeführt, der in Studien den aktiven Kontrollarm ersetzt, um allen eingeschlossenen Studienpatienten Zugang zu einer innovativen Substanz zu gewährleisten (siehe Beginn des Abschnitts 4.3.2.3). Zusätzlich werden historische Vergleiche für weitere Patientengruppen dargestellt. Den Sofosbuvir-Studienpatienten werden jeweils passende historische Patientenkollektive gegenübergestellt, um die Wirksamkeit der Sofosbuvir-Therapie mit der für die spezifische Indikation entsprechenden Standardtherapie zu vergleichen. Grundlage für die historischen Vergleich bilden die Sofosbuvir-Studien ATOMIC, NEUTRINO, FUSION, VALENCE, ELECTRON, PHOTON sowie LONESTAR-2, deren Patientenkollektive und definierte Patientensubgruppen (bspw. bestimmten Genotypen) den entsprechenden Patienten aus gematchten historischen Studien gegenübergestellt werden (siehe Beginn des Abschnitts 4.3.2.3 und 4.5.2).

Die präsentierten Studien mit Sofosbuvir sind nicht für die zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse vorgesehen, sondern bilden die Grundlage für den Vergleich mit einem passenden historischen Vergleichs-Kollektiv. Unterschiede zwischen den Studien, insbesondere hinsichtlich der Therapieform, der Vorbehandlung, der untersuchten Indikation und der eingeschlossenen Patienten sind demnach eine Folge unterschiedlicher Fragestellungen, die durch den jeweiligen historischen Vergleich beantwortet werden soll. Jeder historische Vergleich und die jeweils berücksichtigten Studien bildet damit eine separat zu betrachtende Fragestellung ab, die nicht durch den direkten Vergleich beantwortet werden konnte.

Entsprechend der in 4.2.1 definierten Fragestellung wurden die in Tabelle 4-94 gegenübergestellten Studien mit Sofosbuvir und historische Vergleichsstudien identifiziert.

Tabelle 4-94: Historische Vergleiche

Fragestellung	Studien mit Sofosbuvir	Historische Vergleichsstudien
Therapienaive Patienten mit CHC durch GT1: SOF/RBV/PEG 12W vs. PI/PEG/RBV (RGT)	ATOMIC (SOF/PEG/RBV 12W) NEUTRINO	ADVANCE (Gruppe A) Marcellin 2011 (alle Arme)
Therapienaive Patienten mit CHC durch GT1 und einer Zirrhose: SOF/RBV/PEG 12W vs. PI/PEG/RBV 48W	NEUTRINO	SPRINT-1 (Gruppe 3) SPRINT-2 (Gruppe C)
Therapienaive Patienten mit HCV-Infektion vom GT1 und einer Zirrhose: SOF/RBV/PEG 12W vs. PEG/RBV 48W	NEUTRINO	ADVANCE (Gruppe C) PROPEL (Gruppe E) Hassanein 2004 JUMP-C (Gruppe B) SPRINT-1 (Gruppe 1)
Therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT2: SOF/RBV 12W vs. PEG/RBV 48W	FUSION (SOF/RBV 12W) VALENCE (GT2 SOF/RBV 12W)	HALT-C (Lead-In) Scotto 2008 (Gruppe A und B)
Therapienaive Patienten mit CHC durch GT3: SOF/RBV 24W vs. PEG/RBV 24W	VALENCE (GT 3 SOF/RBV 24W)	ACCELERATE (Gruppe B) Ascione 2010 (Gruppe B) Ferenci 2008 (Group A) Foster 2011 (Gruppe F) Lagging 2008 (Gruppe B) Mangia 2010 (Gruppe B) Manns 2011 (Gruppe A) Nelson 2010 (Gruppe A)
Therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT3: SOF/RBV 24W vs. PEG/RBV 48W	VALENCE (GT 3 SOF/RBV 24W)	HALT-C (Lead-In) Scotto 2008 (Gruppe A und B)
Therapienaive Patienten mit CHC durch GT3: SOF/PEG/RBV 12W vs. PEG/RBV 24W	ELECTRON (GT 3 SOF/PEG/RBV 12W)	ACCELERATE (Gruppe B) Ascione 2010 (Gruppe B) Ferenci 2008 (Group A) Foster 2011 (Gruppe F) Lagging 2008 (Gruppe B) Mangia 2010 (Gruppe B) Manns 2011 (Gruppe A) Nelson 2010 (Gruppe A)
Therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT3: SOF/PEG/RBV 12W vs. PEG/RBV 48W	LONESTAR-2 (GT 3)	HALT-C (Lead-In) Scotto 2008 (Gruppe A und B)
Therapienaive Patienten mit CHC durch GT4,5,6: SOF/PEG/RBV 12W vs. PEG/RBV 48W	NEUTRINO	Assem 2011 (Gruppe B) Benhamou 2013 (Gruppe C) Kamal 2011 (Gruppe A und B) Rossignol 2009 (Gruppe A) Zeuzem 2005 (STD)

Therapienaive Patienten mit CHC durch GT 2 und HIV-Ko-Infektion: SOF/RBV 12 W vs. PEG/RBV 48W (SVR)	PHOTON (SOF+RBV 12 W GT2 naiv)	Carrat 2004 (Gruppe A) Laguno 2004 (Gruppe A und B) Laguno 2009 (Gruppe A und B)
Therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 2,3 und HIV-Ko-Infektion: SOF/RBV 24W vs. PEG/RBV 48W (UE)	PHOTON (SOF+RBV 24W GT3 vorbehandelt)	Sulkowski 2013a (Gruppe A) Rodriguez-Torres 2012 (Gruppe B) Sulkowski 2013b (Gruppe B2)
CHC: chronische Hepatitis C, GT: Genotyp, PEG: Peginterferon alfa, RBV: Ribavirin, SOF: Sofosbuvir, W: Woche, RGT: Response-gesteuerte Therapie		

Kurze Beschreibung der Studien, die in historischen Vergleichen berücksichtigt wurden

Im Folgenden werden die für die jeweiligen historischen Vergleiche berücksichtigten Studien nur kurz hinsichtlich der für den historischen Vergleich relevanten Gemeinsamkeiten bzw. Unterschiede bzgl. berücksichtigter Patienten, der untersuchten Therapieregime sowie berichteten Endpunkte zusammenfassend dargestellt.

Falls es sich bei den Studien um RCTs handelt, sind detaillierte Angaben zu den genannten Studien im Anhang 4-F zu finden. Zu Sofosbuvir-Studien finden sich außerdem Details in den Studienprotokollen im Modul 5. Zu allen Studien können außerdem weitere Details den herangezogenen Publikationen entnommen werden, die im Modul 5 abgelegt sind.

Historischer Vergleich – therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1:

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Sofosbuvir:

Bei den Studien **NEUTRINO** und **ATOMIC** handelt es sich um offene Studien, da nicht mit einem aktiven Komparator oder Placebo verglichen wurde, sondern die Studien die Beurteilung eines (NEUTRINO) oder verschiedener (ATOMIC) Sofosbuvir-Therapieschemata zum Ziel hatten. Beide Studien schlossen therapienaive Patienten unterschiedlicher Genotypen (GT 1,4,5,6) ein, wobei in der Studie ATOMIC Patienten mit einer nachweisbaren Zirrhose von der Studienteilnahme ausgeschlossen waren.

Patienten erhielten in beiden Studien eine Triple-Therapie aus täglich 400mg Sofosbuvir und gewichtsabhängig Ribavirin sowie wöchentlich 180µg Peginterferon alpha-2a. Während in der Studie ATOMIC die Patienten zu einer der drei Behandlungsgruppen unterschiedlicher Therapiedauer (12 Wochen versus 24 Wochen) randomisiert wurden, war die Studie NEUTRINO als einarmige, nicht randomisierte Studie mit einer Therapiedauer von 12 Wochen konzipiert. Für den hier durchgeführten historischen Vergleich wurden entsprechend der Zulassung für Patienten mit CHC durch GT 1 nur Therapiearme berücksichtigt, in welcher die Sofosbuvir-basierte Therapie mit einer Behandlungsdauer von 12 Wochen verabreicht wurde.

Beide Studien schlossen ausschließlich therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1,4,5,6 ein. Abgesehen vom Zirrhosestatus sind die Charakteristika der eingeschlossenen Patienten vergleichbar. Während die Studie ATOMIC Patienten mit einer Zirrhose ausschloss, lag der Anteil der Patienten mit Zirrhose in der Studie NEUTRINO bei 16,7%.

In beiden Studien wurde SVR12 als primärer und SVR24 als sekundärer Endpunkt untersucht. Wie im Abschnitt 4.2.5.2 dargelegt wird für das vorliegende Dossier SVR24 als patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt. Als weitere patientenrelevante Endpunkte wurden unerwünschte Ereignisse berücksichtigt und in der Studie NEUTRINO zudem noch Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand valider Fragebögen erfasst.

Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Triple-Therapie mit Proteasehemmern):

Von den Studien zur Anwendung der Triple-Therapie aus PEG/RBV mit einem Proteasehemmer konnten letztlich nur zwei Studien mit Telaprevir-basierten Regimen berücksichtigt werden, da nur in diesen die Reponse-gesteuerte Therapie von Telaprevir untersucht wurde, die entsprechend der Fachinformation bei therapienaiven Patienten mit GT 1-Infektion anzuwenden ist.

Die randomisierte, doppelblinde Studie **ADVANCE** vergleicht verschiedene Telaprevir-Behandlungsregime in Kombination mit Peginterferon alfa-2a und Ribavirin mit der zum Zeitpunkt dieser Studie üblichen Standardtherapie (PEG/RBV). Die randomisierte, offene Studie **Marcellin 2011** führt den Vergleich einer Kombination von Telaprevir mit Ribavirin und einerseits Peginterferon alfa-2a, andererseits Peginterferon alfa-2b durch. Zusätzlich wird der Einfluss des Dosierungsintervalls von Telaprevir geprüft. Die beiden Studien schlossen therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 ein. Zur Vergleichbarkeit der Patienten siehe Abschnitt 4.3.2.3.6.2.

Der primäre Endpunkt der Studie ADVANCE war SVR24, welcher auch in der explorativen Studie Marcellin 2011 neben unerwünschten Ereignissen erfasst wurde.

Das in diesen Studien betrachtete Patientenkollektiv ist prinzipiell mit dem der Sofosbuvir-Studien vergleichbar, es wurden jeweils die zu vergleichenden Therapie-regimes in der zugelassenen Dosierung anhand gleicher definierten Endpunkte (SVR24 und unerwünschte Ereignisse) betrachtet.

Historischer Vergleich – therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose:

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Sofosbuvir:

Wie bereits beschreiben, schloss die offene, einarmige Studie **NEUTRINO** therapienaive Patienten mit einer CHC vom Genotyp 1 mit Zirrhose (16,7%) ein. Diese Patienten erhielten eine Triple-Therapie aus Sofosbuvir in Kombination mit

Peginterferon alfa-2a und Ribavirin in der zugelassenen Dosierung über einen Zeitraum von 12 Wochen.

Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (duale Therapie PEG/RBV):

Neben der bereits beschriebenen Studie **ADVANCE** wurden weitere Studien identifiziert, in denen therapienaive Patienten mit einer CHC durch GT 1 behandelt wurden und die Ergebnisse für Patienten mit Zirrhose berichten (**SPRINT-1**, **Hassanein 2004**, **PROPEL** und **JUMP-C**). In diesen Studien erhielten die Patienten in dem für den historischen Vergleich relevanten Arm die für diese Indikation zweckmäßige Vergleichstherapie aus Peginterferon alpha-2a und Ribavirin in der zugelassenen Dosierung für eine Dauer von 48 Wochen. Die Studien waren teils verblindet (ADVANCE, PROPEL, JUMP-C) und teils offen (Hassanein 2004 und SPRINT-1).

Alle Studien, außer Hassanein 2004, in der nur die Lebensqualität berichtet wurde, erfassten SVR24 als primären Endpunkt der Wirksamkeit der dualen Therapie und berichteten unerwünschte Ereignisse als sekundären patientenrelevanten Endpunkt. Die Charakteristika der eingeschlossenen Patienten waren prinzipiell vergleichbar. Die jeweils untersuchte Behandlung und die Zielgrößen waren zwischen den historischen Studien und der Sofosbuvir-Studie vergleichbar.

Studien mit Vergleichstherapie (Triple-Therapie Proteasehemmer/PEG/RBV)

Letztlich konnten von den Studien zur Anwendung von Proteasehemmern bei CHC nur die Studien **SPRINT-1** und **SPRINT-2** mit Boceprevir-basierten Regimen berücksichtigt werden, da es nur dazu Studien gab, die Therapieregime prüften, die laut Fachinformation bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 1 und Zirrhose zugelassen sind.

In der Studie SPRINT-2 wurden die eingeschlossenen Patienten zunächst in zwei Kohorten (Schwarze / Nicht Schwarze) randomisiert, was bei den anderen Studien keine Anwendung fand.

Historischer Vergleich – therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 2:

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Sofosbuvir:

Die randomisierte, doppelblinde Studie FUSION schloss nur therapieerfahrene, die Studie VALENCE auch therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 2,3 ein, bei denen eine vorherige Interferon-Therapie keine Wirksamkeit zeigte (*Non Response* oder *Relapse*). In der Studie **FUSION** erhielten die Patienten eine duale Therapie aus 400mg Sofosbuvir und gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin über eine Dauer von entweder 12 oder 16 Wochen. Untersucht werden sollte, inwiefern sich eine Verlängerung der Therapiedauer auf den Therapieerfolg auswirkt. Beurteilt wurde die Wirksamkeit der Therapie anhand des primären Endpunktes SVR12. Sekundär wurden

SVR24, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse als patientenrelevante Endpunkte erfasst.

In der Studie **VALENCE** sollte ursprünglich die Anwendung von 400mg Sofosbuvir und gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin über 12 Wochen im Vergleich zu Placebo geprüft werden. Nachdem klinische Daten aus der Studie FUSION verfügbar waren, die darauf hindeuteten, dass Patienten mit GT 3-Infektion von einer verlängerten Therapiedauer profitierten, wurde in Absprache mit den verantwortlichen Behörden die Studie VALENCE entblindet, um Patienten mit einer GT 3-Infektion eine verlängerte und damit erfolgversprechendere Therapie zur Verfügung zu stellen. Die Behandlung der Patienten mit GT 2-Infektion blieb von dieser Modifikation unberührt. Allerdings wurde zudem der Placebo-Kontrollarm der Studie aufgelöst, um bis dahin nicht behandelten Patienten im Rahmen eines separaten Studienprotokolls eine Sofosbuvir-Behandlung anzubieten.

Aus der VALENCE-Studie werden in diesem historischen Vergleich nur vorbehandelte Patienten mit GT 2-Infektion betrachtet. Daher sind beide Studien vergleichbar hinsichtlich der eingeschlossenen Patientenpopulation sowie der betrachteten Endpunkte und eignen sich prinzipiell für eine Gegenüberstellung im historischen Vergleich bei therapieerfahrenen Patienten mit einer CHC durch GT 2. Da für die Studie VALENCE zum Zeitpunkt der Dossier-Erstellung erst ein Zwischenbericht mit Ergebnissen zu SVR12 vorliegt, wird für die Betrachtung des Endpunkts SVR vor allem auf Daten aus dem über 12 Wochen behandelten Arm der abgeschlossenen FUSION-Studie zurückgegriffen.

Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (duale Therapie):

Zwei Studien wurden identifiziert, die therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 2,3 einschlossen und einen Arm mit einer dualen Therapie aus Peginterferon und Ribavirin in der zugelassenen Dosierung über einen Zeitraum von 48 Wochen umfasste (**HALT-C, Scotto 2008**). Weitere Voraussetzung war, dass die Studien Ergebnisse zum Endpunkt SVR für Patienten nach HCV-GT 2 und 3 getrennt auswiesen. Die Patienten beider Studien hatten nach vorheriger Interferon-Therapie kein anhaltendes virologisches Ansprechen erreicht (*Non Response*) und wurden nun im Rahmen der Studien erneut mit einer Kombination aus PEG und RBV behandelt. Die Wirksamkeit der Behandlung wurde anhand des primären Endpunkts SVR24 beurteilt, die Sicherheit durch unerwünschte Ereignisse erfasst.

Die Behandlung und die Zielgrößen waren zwischen den historischen Studien und den beiden Sofosbuvir-Studien vergleichbar. Zur Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen siehe Abschnitt 4.3.2.3.6.2. Ungleichheiten bestehen vor allem in Bezug auf den Anteil der vorherigen Non-Responder, der in den Sofosbuvir-Studien relativ gering ist.

Historischer Vergleich – therapienaive Patienten mit CHC durch GT 3:

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Sofosbuvir (Regime SOF/RBV):

Bei der Studie **VALENCE** handelt es sich ursprünglich um eine doppelt verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie der Phase III. Untersucht werden sollte die Wirksamkeit und Sicherheit von Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin im Vergleich zu Placebo. Eingeschlossen wurden Patienten mit CHC vom Genotyp 2 oder 3, die entweder noch nie eine HCV-Therapie mit Interferon erhalten haben (therapienaiv) oder bei denen eine vorherige Interferon-Therapie (≥ 12 Behandlungswochen mit oder ohne RBV) keine Wirksamkeit zeigte oder eine Interferon-Intoleranz festgestellt wurde (therapieerfahren). Die ursprüngliche Behandlungsdauer betrug 12 Wochen in der jeweils zugelassenen Dosierung (Sofosbuvir 400 mg, Ribavirin gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid).

Nach einem Amendement des Studienprotokolls (174) wurde die Behandlungsdauer für Patienten mit GT 3 aufgrund neu verfügbarer klinischer Daten von 12 auf 24 Wochen ausgedehnt, da sich bei diesen Patienten eine längere Behandlung maßgeblich auf den Behandlungserfolg auszuwirken scheint (vgl. FUSION). Davon unberührt blieb die Dosierung der beiden Arzneimittel sowie die Erfassung des SVR12 als primären Endpunkt; SVR24 als sekundären Wirksamkeitsendpunkt und die Beurteilung der Sicherheit anhand der Rate unerwünschter Ereignisse.

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Sofosbuvir (Regime SOF/PEG/RBV):

Die **ELECTRON**-Studie wurde als einzige randomisierte Studien identifiziert, in der auch therapienaive Patienten mit einer CHC durch GT 3 untersucht wurden und ein Sofosbuvir-basiertes Regime entsprechend der Zulassung geprüft wurde. Patienten in dem für den historischen Vergleich relevanten Arm wurden mit einer Triple-Therapie aus täglich 400 mg Sofosbuvir, gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin (1000 – 1200 mg/Tag bid) und wöchentlich 180µg Peginterferon alfa-2a über eine Dauer von 12 Wochen behandelt. Beurteilt wurde die Wirksamkeit der Therapie anhand des primären Endpunktes SVR12, die Sicherheit wurde durch unerwünschte Ereignisse erfasst. Erhoben wurde in dieser Studie auch das SVR24. Die Studie eignet sich für die Darstellung der Ergebnisse für therapienaive Patienten mit einer CHC durch GT 3 in einem historischen Vergleich.

Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (duale Therapie):

Es wurden acht historische Studien identifiziert, welche die Wirksamkeit und Sicherheit der zweckmäßigen Vergleichstherapie PEG/RBV bei therapienaiven Patienten mit einer CHC durch GT 3 untersuchten (**ACCELERATE**, **Ascione 2010**, **Ferenci 2008**, **Foster 2011**, **Lagging 2008**, **Manns 2011**, **Mangia 2010** und **Nelson 2010**) und Ergebnisse zum SVR für Patienten mit GT 3-Infektion getrennt berichteten. Die Behandlungsdauer variierte zwischen den Studien von 16 bis 48 Wochen, wobei für den his-

torischen Vergleich nur Studienarme betrachtet werden, bei denen die Standardtherapie in der zugelassenen Dosierung über 24 Wochen verabreicht wurde.

Die Behandlung und die Zielgrößen waren zwischen den historischen Studien und der beiden Sofosbuvir-Studie vergleichbar. Zur Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen siehe Abschnitt 4.3.2.3.6.2.

Historischer Vergleich – therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Sofosbuvir (Regime SOF/RBV):

Wie bereits beschrieben, wurden in der doppelblinden RCT **VALENCE** auch therapieerfahrene Patienten mit einer CHC durch GT 2 und 3 betrachtet, bei denen eine vorherige Interferon-Therapie keine Wirksamkeit zeigte (*Non Response* oder *Relapse*). Gemäß dem ursprünglichen Behandlungsprotokoll erhielten alle Patienten die Kombinationstherapie aus SOF/RBV in der jeweils zugelassenen Dosierung (Sofosbuvir 400mg, Ribavirin gewichtsabhängig 1000 bis 1200 mg/Tag bid) über eine Dauer von 12 Wochen. Nach einem Amendement des Studienprotokolls wurde die Behandlungsdauer für Patienten mit GT 3 aufgrund neu verfügbarer klinischer Daten von 12 auf 24 Wochen ausgedehnt, da sich bei diesen Patienten eine längere Behandlung maßgeblich auf den Behandlungserfolg auszuwirken scheint (vgl. FUSION). Davon unberührt blieb die Dosierung der beiden Arzneimittel sowie die Erfassung des SVR12 als primären Endpunkt; SVR24 als sekundären Wirksamkeitsendpunkt und die Beurteilung der Sicherheit anhand der Rate unerwünschter Ereignisse.

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Sofosbuvir (Regime SOF/PEG/RBV):

In der offenen einarmigen Studie **LONESTAR-2** wurde die Wirksamkeit und Sicherheit einer Triple-Therapie bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 2,3 untersucht. Für Patienten, die nach der Standardtherapie kein SVR erreichen, stand bislang noch keine alternative Therapieoption zur Verfügung. Neben der Anwendung von Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin kann die zusätzliche Gabe von Peginterferon die Erfolgsrate bei diesen Patienten möglicherweise verbessern. Die Behandlung erfolgte über 12 Wochen und beinhaltete die Kombination von täglich 400mg Sofosbuvir, gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin und wöchentlich 180µg Peginterferon alfa-2a. Als primärer Endpunkt wurde SVR12 erfasst; als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt zudem SVR24. Die Sicherheit der Behandlung wurde anhand der Rate unerwünschter Ereignisse beurteilt. Zum Zeitpunkt der Dossier-Erstellung lagen vorläufige Daten zu SVR12 und UE vor.

In den beiden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Sofosbuvir werden zum einen die Interferon-freie Therapie SOF/RBV (VALENCE) und zum anderen die Triple-Therapie aus SOF/RBV/PEG (LONESTAR-2) bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 3 untersucht. Aus diesem Grund werden die Daten beider Studien ge-

trennt betrachtet und den Ergebnissen aus Studien, in denen die für diesen Genotyp relevante Vergleichstherapie PEG/RBV untersucht wird, in einem historischen Vergleich gegenübergestellt.

Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (duale Therapie):

Zwei Studien wurden identifiziert, die therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 2,3 einschlossen und einen Arm mit einer dualen Therapie aus Peginterferon und Ribavirin in der zugelassenen Dosierung über einen Zeitraum von 48 Wochen umfasste (**HALT-C, Scotto 2008**). Weitere Voraussetzung war, dass die Studien Ergebnisse zum Endpunkt SVR für Patienten nach HCV-GT 2 und 3 getrennt auswiesen. Die Patienten beider Studien hatten nach vorheriger Interferon-Therapie kein anhaltendes virologisches Ansprechen erreicht (*Non Response*) und wurden nun im Rahmen der Studien erneut mit einer Kombination aus PEG/RBV behandelt. Die Wirksamkeit der Behandlung wurde anhand des primären Endpunkts SVR24 beurteilt, die Sicherheit durch unerwünschte Ereignisse erfasst.

Die Behandlung und die Zielgrößen waren zwischen den historischen Studien und den beiden Sofosbuvir-Studien vergleichbar. Zur Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen siehe Abschnitt 4.3.2.3.6.2. Ungleichheiten bestehen vor allem in Bezug auf den Anteil der vorherigen Non-Responder, der in den Sofosbuvir-Studien relativ gering ist.

Historischer Vergleich – therapienaive Patienten mit CHC durch GT 4 (5, 6)

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Sofosbuvir:

Die bereits beschriebene Studie **NEUTRINO** schloss neben Patienten mit CHC durch GT 1 auch Patienten mit CHC durch GT 4 (8,8% der Patienten) ein. Zudem wurden auch Patienten mit CHC durch die seltenen GT 5,6 eingeschlossen, die aber insgesamt nur einen Anteil von 4,0% ausmachen und aus diesem Grund nicht separat betrachtet werden. In der einarmigen NEUTRINO-Studie erhielten Patienten mit CHC durch GT 4(5,6) die zulassungskonforme Therapie aus täglich 400mg Sofosbuvir, gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin und wöchentlich 180µg Peginterferon alfa-2a.

Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (duale Therapie):

Das entsprechende historische Patientenkollektiv wird in den randomisierten Studien **Assem 2011, Benhamou 2013, Kamal 2011, Rossignol 2009** und **Zeuzem 2005** abgebildet, die therapienaive Patienten mit CHC durch GT 4(5,6) einschlossen, welche die für Patienten mit einer CHC durch diesen Genotyp angezeigte zweckmäßige Vergleichstherapie aus Peginterferon alpha-2a und Ribavirin in der zugelassenen Dosierung über einen Zeitraum von 48 Wochen erhalten haben. Die Studien berichten zum Endpunkt SVR und weisen Ergebnisse für Patienten mit GT 4(5,6)-Infektionen getrennt aus. In den Studien werden außerdem Angaben zur Sicherheit des untersuchten Therapieregimes gemacht.

Die Behandlung und die Zielgrößen waren zwischen den historischen Studien und den Sofosbuvir-Studien vergleichbar. Zur Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen siehe Abschnitt 4.3.2.3.6.2.

Historischer Vergleich – Patienten mit CHC durch GT 2, 3 und HIV-Ko-Infektion:

Ein historischer Vergleich kann für den Endpunkt SVR nur für therapienaive Patienten durchgeführt werden, da in der Literatur keine relevanten Daten für erfolglos vorbehandelte Patienten mit CHC und HIV-Ko-Infektion identifiziert werden konnten. Von den in der PHOTON-Studie geprüften Regimen bei therapienaiven Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie geeignet sind, wurde die Anwendung von 12 Wochen Sofosbuvir mit gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin für Patienten mit CHC durch GT 2 zugelassen. In Bezug auf UE können die Ergebnisse des historischen Vergleichs der Therapieregime 24 Wochen Sofosbuvir/Ribavirin vs. 48 Wochen Peginterferon/Ribavirin (Ribavirin jeweils gewichtsabhängig dosiert) bei HIV-Patienten auf erfolglos vorbehandelte Patienten mit CHC durch GT 2,3 und HIV-Ko-Infektion angewendet werden, da diese Regime bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 2,3 und HIV-Ko-Infektion zugelassen sind. Es nicht davon auszugehen ist, dass die Vorbehandlung oder der HCV-Genotyp einen relevanten Einfluss auf die Art und Häufigkeit von UE hat.

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Sofosbuvir:

Die Studie **PHOTON** schloss Patienten mit CHC und Ko-Infektion durch das HIV ein. Es wurden therapienaive Patienten mit Infektion durch den GT 1 eingeschlossen. Patienten mit Infektion durch GT 2,3 wurden unabhängig vom Status der Vorbehandlung eingeschlossen. Alle Patienten erhielten täglich 400mg Sofosbuvir und gewichtsabhängig dosiertes Ribavirin. Patienten mit CHC durch den GT1 wurden 24 Wochen lang behandelt. Patienten mit Infektion durch GT 2,3 erhielten die Therapie für 12 Wochen, wenn sie therapienaiv waren und für 24 Wochen wenn sie erfolglos vorbehandelt waren. Primäre Endpunkte der Studie waren SVR12 und die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit der geprüften Therapieregime. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren SVR24 und die Beurteilung der Lebensqualität durch die Patienten. Zum Zeitpunkt der Dossier-Erstellung lagen jedoch nur Ergebnisse zu SVR12 und UE vor.

Für den historischen Vergleich in Bezug auf SVR werden die Ergebnisse für therapienaive Patienten mit CHC durch GT 2 berücksichtigt – entsprechend der Zulassung von Sofosbuvir.

Für die historischen Vergleiche in Bezug auf UE werden folgende Ergebnisse berücksichtigt:

- Für die 12-wöchige Anwendung von Sofosbuvir/Ribavirin, die bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 2 zugelassen ist.

- Für die 24-wöchige Anwendung von Sofosbuvir/Ribavirin, die sowohl therapienaive (GT 1) als auch vorbehandelten Patienten (GT 2,3) berücksichtigt. Dieses Regime ist zugelassen bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 2 und 3.

Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (PEG/RBV) bei therapienaiven Patienten mit HIV-Ko-Infektion

Es wurden drei vergleichende Studien identifiziert, in denen die Anwendung der zweckmäßigen Vergleichstherapie PEG/RBV bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 2,3 und HIV-Ko-Infektion untersucht wurde. (*Carrat 2004, Laguno 2004* und *Laguno 2009*). In den für den historischen Vergleich berücksichtigten Therapiearmen wurde PEG/RBV in einer Dosierung und Dauer entsprechend der Fachinformation verabreicht. Alle Studien berichten zum Wirksamkeitsendpunkt SVR24 und machen Angaben zu Art und Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen. Die Ergebnisse dieser Studien wurden berücksichtigt für historische Vergleiche betreffend die Anwendung bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 2.

Die Behandlung und die Zielgrößen waren zwischen den historischen Studien und den Sofosbuvir-Studien vergleichbar. Zur Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen siehe Abschnitt 4.3.2.3.6.2

Außerdem wurden drei randomisierte Studien (*Rodriguez-Torres 2012, Sulkowski 2013a* und *Sulkowski 2013b*) identifiziert, in denen therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1,4 und 6 und einer HIV-Ko-Infektion die zweckmäßige Vergleichstherapie PEG/RBV (Ribavirin gewichtsabhängig) in der zugelassenen Dosierung über einen Zeitraum von 48 Wochen erhielten. Das in diesen Studien angewandte Regime ist auch zugelassen zur Anwendung bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 2,3 und HIV-Ko-Infektion. Daher wurden die Ergebnisse zur unerwünschten Wirkung aus diesen Studien für historische Vergleiche der Regime 24 Wochen Sofosbuvir/Ribavirin vs. 48 Wochen Peginterferon/Ribavirin herangezogen.

Als primärer Wirksamkeitsendpunkt wurde in allen historischen Studien SVR24 betrachtet und die Sicherheit der Behandlung über das Auftreten unerwünschter Ereignisse erfasst.

Die Behandlung und die Zielgrößen waren zwischen den historischen Studien und den Sofosbuvir-Studien vergleichbar. Zur Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen siehe Abschnitt 4.3.2.3.6.2

4.3.2.3.6.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-95: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen (nur vergleichende Studien)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
Studien des pharmazeutischen Unternehmers							
ATOMIC	ja	nein	nein	nein	nein	nein	niedrig
ELECTRON	ja	nein	nein	nein	nein	nein	niedrig
FUSION	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
LONESTAR-2 ⁷	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	nein	nein	entfällt
NEUTRINO ⁷	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	nein	nein	entfällt
P7977-2025 ⁷	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	nein	nein	entfällt
PHOTON ⁸	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	nein	nein	entfällt
QUANTUM ²	ja	ja ²	ja ²	ja ²	nein	nein	entfällt
VALENCE ³	ja	ja ³	ja ³	ja ³	nein	ja	entfällt
Historische Vergleichsstudien							
ACCELERATE	ja	nein	nein	nein	nein	nein	niedrig
ADVANCE	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
Ascione 2010	ja	nein	nein	nein	nein	nein	niedrig
Assem 2011	ja	ja	ja	nein	nein	ja ¹	unklar
Benhamou 2013	ja	ja	ja	ja	nein	ja ¹	unklar
Carrat 2004	ja	nein	nein	nein	nein	nein	niedrig
Ferenci 2008 ⁶	ja	nein	nein	nein	nein	nein	niedrig
Foster 2011	ja	ja ⁴	ja ⁴	ja ⁴	nein	nein	niedrig
HALT-C	unklar	nein	nein	nein	nein	nein	entfällt ⁹
Hassanein 2004	ja	nein	nein	nein	unklar ⁵	unklar ⁵	unklar ⁵
JUMP-C	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
Lagging 2009	ja	nein	nein	nein	nein	nein	niedrig
Laguno 2004	ja	nein	nein	nein	nein	ja ¹	unklar
Mangia 2010	unklar	nein	nein	nein	nein	nein	unklar
Manns 2011	ja	nein	nein	nein	nein	nein	niedrig
Marcellin 2011	ja	nein	nein	nein	nein	nein	niedrig
Nelson 2010	ja	nein	nein	nein	nein	nein	niedrig
Osunisi 2013	ja	nein	nein	nein	nein	nein	niedrig
PROPEL	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

Rodriguez 2012	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
Rossignol 2009	ja	nein	nein	nein	nein	nein	niedrig
Scotto 2008	ja	nein	nein	nein	nein	nein	niedrig
SPRINT-1	ja	nein	nein	nein	nein	nein	niedrig
SPRINT-2	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
Sulkowski 2013a	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
Sulkowski 2013b	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
Zeuzem 2005	unklar	nein	nein	nein	nein	nein	niedrig
1) Nur ein Studienzentrum 2) In der Studie QUANTUM wurden 9 Studienarme unterschiedlicher Regimes mit der Prüfsubstanz GS-0938 untersucht. Für dieses Dossier relevant ist der Studienarm Gruppe G, in dem Patienten das zu bewertende Arzneimittel Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin über einen Zeitraum von 24 Wochen erhielten. Die Studie wurden infolge eines Sicherheitssignals entblindet und die Therapie mit der Prüfsubstanz GS-0938 abgebrochen. Davon unberührt blieb der hier deskriptiv betrachtete Behandlungsarm G. 3) Die Studie VALENCE wurde im Rahmen eines Amendements aufgrund neuer klinischer Daten entblindet und die Patienten entsprechend ihres Genotypes in neue Gruppen eingeteilt. Die ursprüngliche verdeckte Randomisierung wurde aufgehoben. 4) Dies war eine teilweise verblindete Studie: Gruppe A (Telaprevir-Monotherapie) war nicht verblindet; Gruppen B und C (Triple-Therapie und Standardtherapie) waren doppelt verblindet. 5) Entgegen der Beschreibung des Designs der Originalstudie als „doppelblind“ (214), wird in der Publikation Hassanein 2004 (187) von einer offenen Studie gesprochen. Zudem wird hier ausschließlich auf die Lebensqualität Bezug genommen - es ist nicht klar, welcher Teil der Studie eigentlich berichtet wird und ob die Daten offen oder verblindet erhoben wurden. 6) Beurteilung bezieht sich auf die Darstellung in der Publikation Ferenci 2008 (195), nicht auf den fraglichen Registereintrag NCT01258101 aus dem Jahr 2010, in dem vier Studienarme beschrieben werden. 7) Einarmige Studie. Eine Beurteilung des Verzerrungspotenzials ist nicht möglich. 8) Nicht vergleichende, nicht randomisierte Studie. Die Studie umfasste zwar mehrere Arme, doch wurden die Patienten den Studienarmen entsprechend ihrem HCV-Genotyp und dem Status der Vorbehandlung zugeteilt. Eine Beurteilung des Verzerrungspotenzials ist daher nicht möglich. 9) Für diese Studie werden die Ergebnisse der Lead-In-Phase berichtet, in der alle Patienten die gleiche Therapie erhielten und keine Vergleiche durchgeführt wurden.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Im Folgenden wird die Einschätzung des Verzerrungspotenzials begründet für relevante Studien des pharmazeutischen Unternehmers, wenn folgende Bedingungen zutreffen:

- Studie wurde als vergleichende, aber nicht kontrollierte Studie angelegt (FUSION, ATOMIC)
- Explorative Studie, in der die Patienten randomisiert der Behandlungsgruppe zugeteilt wurden (ELECTRON)
- Studie wurde als RCT angelegt, wurde jedoch aufgrund von Amendments nicht als RCT zu Ende geführt (QUANTUM, VALENCE)

Für alle einarmigen (NEUTRINO, LONESTAR-2, P7977-2025) - bzw. quasi-einarmigen (PHOTON), da nicht vergleichenden - Studien des pharmazeutischen Unternehmers wird das Verzerrungspotenzial nicht beurteilt, weil diese Vorgehensweise methodisch nicht adäquat ist. Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials dient der Einschätzung, inwieweit der Vergleich, der mit der Studie geführt werden soll, durch Verzerrung betreffend die Vergleichsgruppen beeinträchtigt ist. Da es in einer einarmigen Studie keine Vergleichsgruppen gibt, spielen Randomisierung und Verdeckung der Gruppenzugehörigkeit keine Rolle und brauchen auch nicht beurteilt zu werden.

Bei anderen vergleichenden Studien, aus denen lediglich Ergebnisse aus einem bzw. mehreren Behandlungsarmen deskriptiv dargestellt werden, jedoch kein Vergleich innerhalb der Studie stattfindet, wird aus den o.g. Gründen ebenfalls auf die abschließende Einschätzung des Verzerrungspotenzials verzichtet.

Für alle historischen Studien wird ebenfalls das Verzerrungspotenzial auf Studienebene nur tabellarisch und aus formalen Gründen (Vollständigkeit des Dossiers) dargestellt. Dieses Vorgehen ist gerechtfertigt, denn für die durchgeführten historischen Vergleiche ist das Verzerrungspotenzial auf Ebene der ursprünglichen Studie weitgehend irrelevant. Die historischen Vergleiche werden durchgeführt, weil aus verschiedenen Gründen – wie bereits ausgeführt – direkt vergleichende Studien nicht vorliegen und adjustierte indirekte Vergleiche nicht möglich sind. Bei den durchgeführten historischen Vergleichen werden Ergebnisse gegenübergestellt jeweils aus einzelnen Armen oder für bestimmte Patientengruppen aus Studien zur Prüfung von Sofosbuvir vs. einzelnen Armen mit einer bestimmten Vergleichstherapie aus historischen Studien. Viel wichtiger als die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist eine Einschätzung, inwieweit die jeweils gegenübergestellten Arme sich in Bezug auf relevante Patientencharakteristika unterscheiden bzw. ähneln. Relevante Patientencharakteristika sind vor allem solche, die als mögliche Effektmodifikatoren insbesondere im Hinblick auf den Endpunkt SVR anzusehen sind. Dies sind neben dem HCV-Genotyp vor allem der Zirrhosestatus, aber auch die Viruslast zu Beginn der Behandlung. Berücksichtigt werden außerdem Alter und Geschlecht sowie der IL28B-Genotyp (s. Abschnitt 4.2.5.5 zu Subgruppen im Methodenteil). Diese Einschätzung erfolgt jeweils für die Studienarme die in den u.g. historischen Vergleichen berücksichtigt wurden. Es wird dabei Bezug genommen auf die in Tabelle 4-87 bis Tabelle 4-93 dargestellten Patientencharakteristika.

Vergleichende Studie des pharmazeutischen Unternehmers

ELECTRON

Die hier dargestellten Ergebnisse betreffen den Teil 1 von insgesamt 6 Teilen der Studie. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1 in vier Gruppen randomisiert. Das Verfahren zur Randomisierung ist nicht näher beschrieben. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach HCV- und IL28B-Genotyp. Die Patienten wurden in den vier Gruppen unterschiedlich behandelt mit SOF/RBV für 12 Wochen (Gruppe 1), SOF/PEG/RBV für 4 Wochen gefolgt von SOF/RBV für weitere 8 Wochen (Gruppe 2), SOF/PEG/RBV für 8 Wochen gefolgt von SOF/RBV für weitere 4 Wochen (Gruppe 3) bzw. SOF/PEG/RBV für 12 Wochen. Die Studie

wurde offen durchgeführt. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten (SVR, unerwünschte Ereignisse) erfolgte planmäßig wie vorab definiert. Da es sich um eine explorative Studie handelt, wurde keine formale Fallzahlbestimmung durchgeführt. Alle eingeschlossenen Teilnehmer beendeten die Behandlung. Die Auswertung der Ergebnisse zu den Endpunkten SVR und unerwünschte Ereignisse erfolgte jeweils komplett für diese Population (Safety-Analysis Set). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor, somit ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

FUSION

In der Studie wurde eine Blockrandomisierung durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert für wesentliche Patientencharakteristika (mit Zirrhose oder ohne Zirrhose, HVC-Genotyp 2 oder 3). Die Verdeckung der Gruppenzugehörigkeit erfolgte zentral und unabhängig durch ein *interactive web response system* (IWRS). Die Kontrollgruppe erhielt die Prüfmedikationen SOF-Tabletten 400 mg und RBV-Tabletten 200 mg, die Placebo-Gruppe erhielt die SOF-Placebo-Tabletten 400 mg und RBV-Placebo-Tabletten 200 mg. Die Patienten und Behandler waren in der Screeningphase verblindet. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten (SVR, unerwünschte Ereignisse und gesundheitsbezogene Lebensqualität) erfolgte planmäßig wie vorab definiert. Bei einer Gruppengröße von 100 Teilnehmern in jeder Gruppe würde die Studie mit einer Power von über 99% mindestens eine Verbesserung von 40% gegenüber einer angenommenen 5%igen spontanen SVR-Rate zeigen können. Darüber hinaus ergibt sich aus der Fallzahlgröße eine 82% Power um eine Differenz der SVR12-Rate von 20% (50% vs.70%) zwischen der 12-Wochen-Behandlungsgruppe und 16-Wochen-Behandlungsgruppe zu bestimmen. Nach durchgeführter Randomisierung erhielten 96,5% der Teilnehmer die Studienmedikation, die Auswertung der Ergebnisse zu den Endpunkten SVR und Lebensqualität erfolgte jeweils komplett für diese Population (Full-Analysis-Set). Alle randomisierten Patienten wurden zur Auswertung des Endpunkts unerwünschte Ereignisse einbezogen (Safety-Analysis-Set). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor, somit ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

ATOMIC

Es handelt sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie. In der Studie wurde eine Blockrandomisierung durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert für wesentliche Patientencharakteristika (IL28B Genotyp CC oder ein anderes T-Allel, HCV-RNA-Level <800,000 IU/mL oder ≥800,000 IU/mL). Die Patienten, Behandler und ggf. Untersucher waren nicht verblindet. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen definierten Endpunkten (SVR und unerwünschte Ereignisse) erfolgte planmäßig wie vorab definiert. Im CSR sind keine näheren Angaben zur Methodik der Gruppenverteilung zu finden. Die Schätzung der Fallzahl basiert auf dem primären Endpunkt SVR24 und der Prüfung bei Patienten mit HCV-Infektion des Genotyps 1. Patienten mit Genotyp 1 in der Gruppe A, die eine

Therapie erhielten, wurden als Referenzgruppe zur Fallzahlbestimmung betrachtet. Der Chi-Quadrat-Test mit 5%igem, zweiseitigem Signifikanzniveau hat eine Power von mindestens 90%, um die Differenz der SVR24-Rate von 30% zwischen zwei Behandlungsgruppen zu ermitteln, wenn die Fallzahl bei 50 bzw. 100 Patienten liegt. Mit dieser Fallzahl hat die Studie eine Power von 80%, um die 20%igen Differenz zwischen den SVR-Raten von 0,7 und 0,9 festzustellen. Die Power wird sinken, wenn der Unterschied zwischen den Gruppen geringer wird. Nach durchgeführter Randomisierung erhielten alle Teilnehmer die Studienmedikation, die Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten erfolgte jeweils komplett für diese Population (Safety-Analysis-Set). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor, somit ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

VALENCE

Ursprünglich war die Studie als eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie konzipiert, in der alle Patienten in einem 4:1 Verhältnis die Kombination Sofosbuvir/Ribavirin oder entsprechende Placebos über einen Zeitraum von 12 Wochen erhalten sollten. Klinische Daten der Studie FUSION zeigten jedoch, dass Patienten mit einer CHC durch GT 3 maßgeblich von einer verlängerten Therapiedauer profitieren. Aus diesem Grund wurde die bereits laufende Studie VALENCE entblindet und die Patienten offen drei neuen Gruppen zugeteilt:

- Patienten des Verum-Armes mit einer CHC durch GT 2 erhielten SOF/RBV für 12 Wochen wie geplant. Aus dieser Gruppe gingen von ursprünglich 74 randomisierten Patienten n=73 in das Full-Analysis-Set für die Efficacy-Analyse ein. Einer der randomisierten Patienten hatte keine Behandlung erhalten.
- Bei Patienten des Verum-Armes mit einer CHC durch GT 3 wurde die Dauer der Behandlung mit SOF/RBV auf 24 Wochen verlängert, sofern die 12-wöchige Behandlung noch nicht abgeschlossen war oder vorzeitig abgebrochen wurde. Von den ursprünglich 12 randomisierten Patienten verblieben n = 11 im 12-Wochen-Arm (GT 3), von den übrigen 250 randomisierten Patienten gingen n = 250 in das Full-Analysis-Set für die Efficacy-Analyse ein. Einer der randomisierten Patienten hatte keine Behandlung erhalten.
- Patienten der Placebo-Gruppe, welche die 12 Behandlungswochen noch nicht abgeschlossen hatten, mussten die Behandlung abbrechen und konnten nachfolgend an der offenen Studie GS-US-334-0109 teilnehmen. Keiner dieser ursprünglich 85 randomisierten Patienten wurde für die Efficacy-Analyse berücksichtigt.

Das ursprüngliche Studiendesign wurde im Verlauf der Studie maßgeblich verändert. Die Verblindung und Randomisierung der Patienten wurde aufgehoben und Patienten entsprechend ihres Genotypes offen neuen Behandlungsgruppen zugeordnet. Prädefinierte Studien-

maßnahmen sowie statistische Analysen wurden entsprechend angepasst. Nach Amendement des Protokolls wurde keine formale statistische Hypothese formuliert sondern die erhobenen Daten rein deskriptiv ausgewertet und dargestellt. Die Studie liefert demnach verwertbare Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit einer SOF/RBV-Kombinationstherapie bei Patienten mit CHC vom Genotyp 3, weshalb die Ergebnisse dieser Studie an dieser Stelle präsentiert und diskutiert werden sollen. Da der ursprünglich geplante Vergleich vs. Placebo nicht mehr durchgeführt wird, ist es auch nicht erforderlich das Verzerrungspotenzial zu beurteilen.

QUANTUM

Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte Studie der Phase II, in der acht verschiedene Therapieregimes zur Behandlung von therapienaiven Patienten mit CHC untersucht wurden. Im neunten Studienarm erhielten die Patienten Placebo. Ziel der Studie war, unterschiedliche Regimes mit der Prüfsubstanz GS-0938 hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit zu untersuchen. Es erfolgte kein formaler Hypothesen-Test. Für dieses Dossier relevant sind ausschließlich Behandlungsarme, in denen die zu betrachtende Interferon-freie Therapie aus Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit CHC vom Genotyp 1 über einen Zeitraum von 24 Wochen angewendet werden (Gruppe G). Im vorliegenden Dossier werden lediglich die Daten dieser Behandlungsgruppe deskriptiv nicht vergleichend dargestellt, dennoch soll eine kurze Beschreibung der Studienmethodik erfolgen.

Patienten wurden zu gleichen Teilen verdeckt in einen der neun Arme randomisiert. Es erfolgte eine Stratifizierung nach HCV-Genotyp, Ausgangs-HCV-RNA und Fibrose-Score. Patienten und Behandler waren verblindet; ein externer Arzt überwachte die Laborergebnisse, um die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten. Auf die umfangreichen Änderungen in den Studienarmen, die mit anderen Regimes als SOF/RBV bzw. Placebo behandelt wurden, soll an dieser Stelle nicht eingegangen werden, da diese Details für das vorliegende Dossier nicht relevant sind. Lediglich Patienten, die der SOF/RBV-Behandlung zugeordnet worden sind, wurden entsprechend dem ursprünglichen Protokoll weiter behandelt. Diese Patienten wurden wie geplant behandelt, ausgewertet und die Daten entsprechend analysiert. Der primäre Endpunkt wurde von SVR24 auf SVR12 verändert. SVR24 wurde weiterhin als sekundärer Endpunkt erfasst. Es wurde keine Fallzahl berechnet; in jedem Behandlungsarm sollten 25 Patienten untersucht und das einseitige 95%KI für SVR12 (entspricht der unteren Grenze des zweiseitigen 95%KI) berechnet werden. In Gruppe G erhielten nach Randomisierung alle 25 Patienten die Studienmedikation und schlossen die Behandlung wie geplant ab. Für diese Patientengruppe liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Da das ursprüngliche Protokoll nicht aufrecht erhalten wurde und die für dieses Dossier relevanten Daten lediglich deskriptiv und nicht vergleichend dargestellt wird, entfällt die Beurteilung des Verzerrungspotenzials.

Als weiteres mögliches Verzerrungspotenzial ist die Zusammensetzung der Gruppe G in Bezug auf den HCV-Genotyp zu diskutieren. Der Behandlungsarm G umfasste 19 Patienten mit CHC durch GT 1 sowie je 3 Patienten mit GT 2- bzw. GT 3-Infektion. Der HCV-Genotyp ist als Effektmodifikator in Bezug auf SVR bekannt. Es werden daher in diesem Dossier nur die Ergebnisse zum Endpunkt SVR24 für die Patienten mit CHC durch GT 1 dargestellt.

Einschätzung zur Vergleichbarkeit der in den historischen Vergleichen berücksichtigten Studien

Es werden im Folgenden nur die zu erwartenden Verzerrungen im Hinblick auf die Patientencharakteristika diskutiert. Auf das generelle Verzerrungspotenzial, das durch die Methodik des historischen Vergleichs bedingt sein kann, wird an dieser Stelle nicht näher eingegangen.

Historischer Vergleich bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 1: SOF/PEG/RBV 12W vs. TVR/PEG/RBV Response-gesteuert

NEUTRINO und ATOMIC vs. historische Studien ADVANCE (Gruppe A), Marcellin 2011 (alle Arme) (SOF/PEG/RBV 12 W vs. TVR/PEG/RBV Response-gesteuert)

Die Vergleichbarkeit der Studien ist teilweise eingeschränkt: In der Studie NEUTRINO war das mittlere Alter mit 54 Jahren bzw. 52 Jahren geringfügig höher als in der Studie ADVANCE (49 Jahre), aber deutlich höher als in der Studie Marcellin 2011 (39 bis 42 Jahren). Der Anteil von Frauen war in den Studien ATOMIC mit rund einem Drittel am geringsten, gefolgt von 36% in der NEUTRINO-Studie und 41% in der ADVANCE Studie. Der höchste Anteil fand sich mit etwa der Hälfte in der Studie Marcellin 2011. Die Viruslast war mit 800.000 IU/ml in der Studie ATOMIC mit 13% der Patienten am geringsten. In den Studien NEUTRINO und ADVANCE fanden sich jeweils vergleichbare Anteile von 18% bzw. rund 22%. Am höchsten war der Anteil mit 33% in der Studie in der Studie Marcellin 2011. Auch im Hinblick auf den Anteil von Patienten mit Zirrhose ergeben sich deutliche Unterschiede zwischen den Studien: Während in der ATOMIC-Studie keine Zirrhose-Patienten eingeschlossen wurden, lag der Anteil in der NEUTRINO-Studie mit 16,7% am höchsten. Die historischen Studien hatten entsprechende Anteile von 5,8% (ADVANCE) bzw. zwischen 0 und 5,1% (Marcellin 2011). (Tabelle 4-87)

Der Zusatznutzen von Sofosbuvir wird daher im historischen Vergleich unterschätzt, insbesondere beim Vergleich der NEUTRINO-Studie vs. die Studie Marcellin 2011, aber auch im Gesamtvergleich: Durch die NEUTRINO-Studie ist insbesondere der Anteil von Zirrhose-Patienten hoch und es muss aufgrund der bisherigen Erfahrungen mit den verfügbaren Therapien und der zu Sofosbuvir vorliegenden Ergebnisse, dass der Zirrhosestatus eine Effektmodifikation bei der Sofosbuvir-basierten Therapie bewirkt.

Historischer Vergleich - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose (SOF/PEG/RBV 12W vs. BOC/PEG/RBV)

NEUTRINO vs. historische Studien SPRINT-1 (Gruppe 3) und SPRINT-2 (Gruppe C)

In den historischen Studien liegt das mittlere Alter bei 50 Jahren, in der NEUTRINO-Studie das mediane Alter bei 54 Jahren. Der Anteil von Frauen bewegt sich zwischen 36 und 50% und ist in der Studie NEUTRINO am niedrigsten, in der SPRINT-1 am höchsten. Der Anteil von Patienten mit Zirrhose ist sehr unterschiedlich, doch ist dies im Hinblick auf den Endpunkt unerheblich, da jeweils nur die Patienten mit Zirrhose betrachtet werden. (Tabelle 4-88)

Es ergibt damit aus den vorhandenen Informationen kein Hinweis auf ein Verzerrungspotenzial durch größere Unterschiede in den betrachteten Populationen.

Historischer Vergleich der mit der dualen Therapie - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose (SOF/PEG/RBV 12W vs. PEG/RBV 48W)

NEUTRINO vs. historische Studien ADVANCE (Gruppe C), SPRINT-1 (Gruppe 1), PROPEL (Gruppe E), JUMP-C (Gruppe B)

In den historischen Studien liegt das mittlere Alter bei 50 Jahren, in der NEUTRINO-Studie das mediane Alter bei 54 Jahren. Der Anteil von Frauen bewegt sich in den Studien NEUTRINO, ADVANCE und PROPEL um 40%. Geringer sind die Anteile in den Studien SPRINT-1 mit 32% und JUMP-C mit nur 21%. Der Anteil von Patienten mit Zirrhose ist sehr unterschiedlich, doch ist dies im Hinblick auf den Endpunkt unerheblich, da jeweils nur die Patienten mit Zirrhose betrachtet werden. (Tabelle 4-88)

Es ergibt damit aus den vorhandenen Informationen kein Hinweis auf ein Verzerrungspotenzial durch größere Unterschiede in den betrachteten Populationen.

Historischer Vergleich – therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 2 (SOF/RBV 12W vs. PEG/RBV 48W)

FUSION (SOF/RBV 12W) vs. historische Studie HALT-C (Lead-In (einarmig)) und Scotto 2008 (Gruppe A und B)

Für die Altersverteilung ergeben sich keine Hinweise auf relevante Unterschiede. Die Geschlechtsverteilung war in den Studien FUSION und HALT-C vergleichbar; in der Studie Scotto 2008 war der Anteil von Frauen höher. Für den historischen Vergleich werden nur die Ergebnisse der Patienten mit CHC durch GT 2 betrachtet. Der Anteil von Patienten mit Zirrhose lag in der FUSION-Studie bei 32,7 bzw. 35,3%, in der Studie HALT-C bei 39%. In der Studie Scotto war der Anteil der Zirrhose-Patienten mit 18% nur halb so hoch. In die Studien HALT-C und Scotto 2008 wurden nur vorherige Non-Responder eingeschlossen, bei denen die Wahrscheinlichkeit für ein Therapieansprechen geringer ist (s. Abschnitt 4.2.5.5 zu Subgruppen). In der FUSION-Studie liegt der entsprechende Anteil dagegen nur bei 25%. (Tabelle 4-89)

Für die Studie Scotto 2008 liegt eine Verzerrung durch den geringeren Anteil von Zirrhosepatienten vor, so dass daher eine Unterschätzung des Effekts durch Sofosbuvir nicht auszuschließen ist. Als weiteres mögliches Verzerrungspotenzial ist der unterschiedliche Anteil von vormaligen Non-Respondern in den Studien zu diskutieren. Für die Betrachtung der herkömmlichen Therapien wäre daraus ein erhebliches Verzerrungspotenzial abzuleiten, weil in Studien mit einem geringen Anteil von vorherigen Non-Respondern eine höhere virologische Ansprechrates erwartet werden kann. Nach den bisher vorliegenden Erfahrungen trifft dies vermutlich auf Sofosbuvir nicht zu: Die Unterschiede zwischen Patienten mit vormaligem Null-Response und Relaps/Breakthrough sind gering (s. Abschnitt 4.3.2.3.7.4). Daher wird das diesbezügliche Verzerrungspotenzial als gering angesehen.

Historischer Vergleich – therapienaive Patienten mit CHC durch GT 3 (SOF/RBV 24W vs. PEG/RBV 24W)

VALENCE (GT 3 naiv SOF/RBV 24W) vs. historische Studien Ascione 2010 (Gruppe B), Ferenci 2008 (Gruppe A), Foster 2011 (Gruppe F), Lagging 2008 (Gruppe B), Manns 2011 (Gruppe A), ACCELERATE (Gruppe B), Mangia 2010 (Gruppe B) und Nelson 2010 (Gruppe A).

In Bezug auf die Altersverteilung finden sich in vier der historischen Studien (Foster 2011, Ferenci 2008, Lagging 2008, Mangia 2010, Manns 2011) etwas jüngere Patienten mit einem mittleren Alter um 40 Jahre. Die Patienten der Studien Ascione 2010 und ACCELERATE liegen mit 49 bzw. 46 Jahren über diesem Durchschnitt, die Patienten der Studie Nelson 2010 mit 44 Jahren dazwischen. Für die VALENCE-Studie ist der Median mit 50 Jahren angegeben. Der Anteil von Frauen liegt in den meisten Studien um die 40%; nur in den Studien Mangia 2010 ist er mit 21% deutlich geringer. In der Studie Foster 2011 sind im relevanten Arm gar keine Frauen eingeschlossen, doch ist die Zahl der Patienten mit n=9 insgesamt gering. Angaben zum Anteil der Patienten mit Zirrhose liegen nur für einen Teil der Studien vor. Am höchsten ist er in den Studien VALENCE und Accelerate mit 23%. In den übrigen Studien, für die Informationen vorliegen, ist der Anteil niedriger.

Durch die Unsicherheiten bezüglich des Anteils von Patienten mit Zirrhose ist eine gewisse Verzerrung nicht auszuschließen. Die Richtung der möglichen Verzerrung kann nicht eingeschätzt werden. (Tabelle 4-90)

Historischer Vergleich – therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3 (SOF/RBV 24W vs. PEG/RBV 48W)

VALENCE (GT 3 erfahren SOF/RBV 24W) vs. historische Studie HALT-C (Lead-In (einarmig)) und Scotto 2008 (Gruppe A und B)

Die Altersverteilung in den Studien ist vergleichbar. Der Anteil von Frauen ist der Studie Scotto 2008 am höchsten, gefolgt von der VALENCE-Studie und der HALT-C-Studie. Der Anteil der Patienten mit Zirrhose lag in der HALT-C-Studie mit 39% sehr viel höher als in der VALENCE-Studie mit 23%. In der Studie Scotto 2008 war er ähnlich hoch wie in der VALENCE-Studie mit 18%. In den Studien HALT-C-Studie und Scotto 2008 wurden nur vorherige Non-Responder betrachtet. In der VALENCE-Studie liegt dagegen der Anteil der Non-Responder bei den vorbehandelten Patienten nur bei 28%. (Tabelle 4-91)

Für die Studie Scotto 2008 eine Verzerrung durch den geringeren Anteil von Zirrhosepatienten vor, so dass daher eine Unterschätzung des Effekts durch Sofosbuvir nicht auszuschließen ist. Als weiteres mögliches Verzerrungspotenzial ist der unterschiedliche Anteil von vormaligen Non-Respondern in den Studien zu diskutieren. Für die Betrachtung der herkömmlichen Therapien wäre daraus ein erhebliches Verzerrungspotenzial abzuleiten, weil in Studien mit einem geringen Anteil von vorherigen Non-Respondern eine höhere virologische Ansprechrates erwartet werden kann. Nach den bisher vorliegenden Erfahrungen trifft

dies vermutlich auf Sofosbuvir nicht zu: Die Unterschiede zwischen Patienten mit vormaligem Null-Response und Relaps/Breakthrough sind gering (s. Abschnitt 4.3.2.3.7.4). Daher wird das diesbezügliche Verzerrungspotenzial als gering angesehen.

Historischer Vergleich – therapienaive Patienten mit CHC durch GT 3 (SOF/PEG/RBV 12W vs. PEG/RBV 48W)

ELECTRON (Group 4 SOF/PEG/RBV 12W) vs. historische Studien Ascione 2010 (Gruppe B), Ferenci 2008 (Gruppe A), Foster 2011 (Gruppe F), Lagging 2008 (Gruppe B), Manns 2011 (Gruppe A), ACCELERATE (Gruppe B), Mangia 2010 (Gruppe B) und Nelson 2010 (Gruppe A).

In Bezug auf die Altersverteilung finden sich in vier der historischen Studien (Foster 2011, Ferenci 2008, Lagging 2008, Mangia 2010, Manns 2011) etwas jüngere Patienten mit einem mittleren Alter um 40 Jahre. Die Patienten der Studien Ascione 2010 und ACCELERATE liegen mit 49 bzw. 46 Jahren über diesem Durchschnitt, die Patienten der Studie Nelson 2010 mit 44 Jahren dazwischen. Für die Studie ELECTRON ist der Median mit 46 bzw. 50 Jahren angegeben. Der Anteil von Frauen liegt in den meisten Studien um die 40%; nur in den Studien ELECTRON und Mangia 2010 ist er mit etwas über 20% deutlich geringer. In der Studie Foster 2011 sind im relevanten Arm gar keine Frauen eingeschlossen, doch ist die Zahl der Patienten mit n=9 insgesamt gering. Angaben zum Anteil der Patienten mit Zirrhose liegen nur für einen Teil der Studien vor. Am höchsten ist er in der Studie Accelerate mit 23%. In den übrigen Studien, für die Informationen vorliegen, ist der Anteil niedriger bzw. es sind in der Studie ELECTRON keine Patienten mit Zirrhose eingeschlossen (Tabelle 4-90).

In der Studien ELECTRON sind keine Patienten mit Zirrhose eingeschlossen. Dadurch kann eine Verzerrung zugunsten des Sofosbuvir-haltigen Regimes nicht ausgeschlossen werden.

Historischer Vergleich – therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3: SOF/PEG/RBV vs. PEG/RBV

LONESTAR-2 (einarmig) vs. historische Studie HALT-C (Lead-In (einarmig) und Scotto 2008 (Gruppe A und B)

Die Patienten in den historischen Studien sind mit knapp 50 Jahren im Mittel jünger als die Patienten der LONESTAR-2-Studie mit 56 Jahren. Der Anteil von Frauen ist in der Studie Scotto 2008 am höchsten, gefolgt von der LONESTAR-2-Studie und der HALT-C-Studie mit jeweils vergleichbaren Anteilen. Der Anteil der Patienten mit Zirrhose ist in der LONESTAR-2-Studie mit 55% am höchsten, gefolgt von der HALT-C-Studie mit 39% und der Studie Scotto 2008 mit 18%. In den Studien HALT-C und Scotto 2008 wurden nur vorherige Non-Responder betrachtet. In der LONESTAR-2-Studie liegt dagegen der Anteil der Non-Responder nur bei 15% (Tabelle 4-91).

Für die Studien Scotto 2008 und HALT-C liegt eine Verzerrung durch den geringeren Anteil von Zirrhosepatienten vor, so dass daher eine Unterschätzung des Effekts durch Sofosbuvir nicht auszuschließen ist. Als weiteres mögliches Verzerrungspotenzial ist der unterschiedliche

Anteil von vormaligen Non-Respondern in den Studien zu diskutieren. Für die Betrachtung der herkömmlichen Therapien wäre daraus ein erhebliches Verzerrungspotenzial abzuleiten, weil in Studien mit einem geringen Anteil von vorherigen Non-Respondern eine höhere virologische Ansprechrate erwartet werden kann. Nach den bisher vorliegenden Erfahrungen trifft dies vermutlich auf Sofosbuvir nicht zu: Die Unterschiede zwischen Patienten mit vormaligem Null-Response und Relaps/Breakthrough sind gering (s. Abschnitt 4.3.2.3.7.4). Daher wird das diesbezügliche Verzerrungspotenzial als gering angesehen.

Historischer Vergleich – Patienten mit CHC durch GT 4(5,6) (SOF/PEG/RBV 12W vs. PEG/RBV 48W)

NEUTRINO (GT 4(5,6)) versus historische Studien Assem 2011 (Group B control), Benhamou 2013 (PR), Kamal 2011 (Group A + B), Rossignol 2009 (Group 1), Zeuzem 2005 (STD Group A, B, C und D)

Das mediane Alter in der NEUTRINO-Studie lag bei 54 Jahren, in den historischen Studien lag das mittlere Alter in den meisten Studien um 40 Jahre und war in den Studien Assem 2011 und Benhamou 2013 mit 46 Jahren etwas höher. Eine im Vergleich zu den übrigen Studien auffällig abweichende Geschlechtsverteilung gab es nur in den Studien Rossignol 2009, in der der Anteil von Frauen sehr niedrig war. Der Anteil der Patienten mit Zirrhose lag in der NEUTRINO-Studie insgesamt mit fast 17% am höchsten. Für die Gruppe der Patienten mit CHC durch GT 4,5,6 lag der Anteil jedoch nur bei 6% (2 von 35 Patienten). In zwei der historischen Studien wurden keine Patienten mit Zirrhose eingeschlossen, in der Studie Rossignol 2009 war der Anteil mit 3% im relevanten Arm sehr viel geringer und in zwei Studien fehlten entsprechende Angaben. Während alle historischen Studien nur Patienten mit CHC durch GT 4 betrachteten, schloss die NEUTRINO-Studie auch Patienten mit CHC durch GT 5,6 ein. (Tabelle 4-92)

Ein mögliches Verzerrungspotenzial ergibt sich einerseits daraus, dass der Anteil der Patienten mit Zirrhose in den berücksichtigten Studien sehr unterschiedlich bzw. teilweise nicht bekannt ist sowie andererseits daraus, dass in der NEUTRINO-Studie Patienten mit CHC durch GT 4(5,6) zusammen betrachtet werden. Über die Richtung der Verzerrung kann keine Aussage gemacht werden. Das Verzerrungspotenzial, das sich aus dem unterschiedlichen Anteil von Zirrhosepatienten ergeben könnte, kann aufgrund fehlender Angaben in historischen Studien nicht eingeschätzt werden.

Historischer Vergleich – therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 2,3 und HIV-Ko-Infektion: SOF/RBV vs. PEG/RBV

PHOTON (Gruppe B) vs. historische Studien Rodriguez-Torres 2012 (Gruppe B), Sulkowski 2013a (Gruppe A) und Sulkowski 2013b (Gruppe B2)

In den historischen Studien lag das mittlere Alter bei 45 Jahren bzw. zwischen 39 und 48 Jahren (Sulkowski 2013b), in der PHOTON-Studie betrug der Altersmedian 49 Jahre. Der Anteil von Frauen lag bei 12% (Sulkowski 2013b), rund 20% (PHOTON, Rodriguez-Torres 2012)

und 35% (Sulkowski 2013a). Der Anteil von Patienten mit Zirrhose lag in der PHOTON-Studie bei 4%, in der Studie Sulkowski 2013a bei 3%. In der Studie Sulkowski 2013b waren in dem für den historischen Vergleich berücksichtigten Arm keine Patienten mit Zirrhose. Für die Studie Rodriguez-Torres 2012 fehlen entsprechende Angaben.

Im Hinblick auf die vorliegenden Informationen zu Patientencharakteristika ergeben sich keine Hinweise auf relevante Unterschiede zwischen den Studien (Tabelle 4-93). Allerdings fehlen für eine Studie Angaben zum Anteil von Zirrhosepatienten, so dass das Verzerrungspotenzial nur schwer einzuschätzen ist.

Historischer Vergleich – therapienaive Patienten mit CHC durch GT 2 und HIV-Ko-Infektion: SOF/RBV vs. PEG/RBV

PHOTON vs. historische Studien Carrat 2004 (Gruppe A), Laguno 2004 (Gruppe A und B), Laguno 2009 (Gruppe A und B)

In den historischen Studien lag das mittlere Alter bei 40 Jahren, in der PHOTON-Studie betrug der Altersmedian 50 Jahre. Der Anteil von Frauen lag in den historischen Studien zwischen 29 und 37% und in der PHOTON-Studie mit 19% deutlich niedriger. Angaben zum Anteil von Patienten mit Zirrhose gibt es lediglich für die Studie PHOTON. Das Verhältnis der Patienten mit CHC durch GT 2 und GT 3 war in den Studien Laguno 2004 und Laguno 2009 sehr ähnlich (etwa 1:10). In der PHOTON-Studie betrug das Verhältnis etwa 4:6, d.h. der Anteil von Patienten mit GT 3-Infektion war sehr viel höher. In der Studie Carrat 2004 gibt es nur Angaben zur Anzahl der Patienten mit CHC durch GT 2,3 insgesamt. Die Studie Carrat 2004 betrachtet das Ergebnis für SVR24 zusammenfassend für Patienten mit CHC durch GT 2,3,5. Da allerdings von den 80 Patienten dieser Gruppe nur n = 2 eine CHC durch GT 5 hatten, ist das mögliche Verzerrungspotenzial unerheblich.

Im Hinblick auf die vorliegenden Informationen zu Patientencharakteristika ergeben sich Hinweise auf relevante Unterschiede zwischen den Studien in Bezug auf die Verteilung von Patienten mit GT 2- und GT 3-Infektion (Tabelle 4-93). Für die Beurteilung der Vergleichstherapie PEG/RBV ist dies vermutlich ohne Belang, da bisher von einer vergleichbaren Wirkung bei beiden Genotypen ausgegangen wurde. Die Sofosbuvir-basierte Therapie muss zusätzlich für beide Genotypen getrennt betrachtet werden, da hier der Genotyp ein Effektmodifikator ist.

Für zwei Studien fehlen Angaben zum Anteil von Zirrhosepatienten, so dass das Verzerrungspotenzial in dieser Hinsicht nur schwer einzuschätzen ist.

4.3.2.3.7 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-96: Matrix der Endpunkte – weitere Untersuchungen

Studie	Mortalität	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Anhaltendes viro- logisches Anspre- chen (SVR)	Unerwünschte Ereignisse
Studien des pharmazeutischen Unternehmers				
ATOMIC	nein	nein	ja	ja
ELECTRON	nein	nein	ja	ja
FUSION	nein	ja	ja	ja
LONESTAR-2	nein	nein	ja ¹⁾	ja
NEUTRINO	nein	ja	ja	ja
P7977-2025	nein	nein	ja ²⁾	ja
PHOTON	nein	ja ³⁾	ja ¹⁾	ja
QUANTUM	nein	nein	ja	ja
VALENCE	nein	nein	ja ¹⁾	ja
Historische Vergleichsstudien				
ACCELERATE	nein	nein	ja	ja
ADVANCE	nein	nein	ja	ja
Ascione 2012	nein	nein	ja	ja
Assem 2011	nein	nein	ja	nein
Benhamou 2013	nein	nein	ja	ja
Carrat 2004	nein	nein	ja	ja
Ferenci 2008	nein	nein	ja	nein
Foster 2011	nein	nein	ja	ja
HALT-C	nein	nein	ja	nein
Hassanein, 2004	nein	ja	nein	nein
JUMP-C	nein	nein	ja	ja
Kamal 2011	nein	nein ⁴⁾	ja	nein
Lagging 2008	nein	nein	ja	ja
Laguno 2004	nein	nein	ja	ja
Laguno 2009	nein	nein	ja	ja
Mangia 2010	nein	nein	ja	ja
Manns 2011	nein	nein	ja	ja
Marcellin 2011	nein	nein	ja	ja
Nelson 2010	nein	nein	ja	ja
Osinusi 2013	nein	nein	ja	ja
PROPEL	nein	nein	ja	ja
Rodriguez 2012	nein	nein	ja	ja

Rossignol 2009	nein	nein	ja	ja
Scotto 2008	nein	nein	ja	ja
SPRINT-1	nein	nein	ja	ja
SPRINT-2	nein	nein ⁴⁾	ja	ja
Sulkowski 2013a	nein	nein	ja	ja
Sulkowski 2013b	nein	nein	ja	ja
Zeuzem 2005	nein	nein	ja	ja
1) Zum Zeitpunkt der Dossier-Erstellung lagen zu diesem Endpunkt nur Ergebnisse zu SVR12 vor. 2) In dieser Studie werden nur Ergebnisse zum Endpunkt SVR 12 Wochen nach Transplantation erhoben. 3) Zum Zeitpunkt der Dossier-Erstellung lagen zu diesem Endpunkt noch keine Ergebnisse vor. 4) Es wurden keine relevanten Ergebnisse zu in Abschnitt 4.2.5.2 definierten Endpunkt angegeben.				

4.3.2.3.7.1 Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-97: Operationalisierung von Endpunkt SVR – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien des pharmazeutischen Unternehmers bzw. Studien Dritter	
ATOMIC	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Roche Cobas AmpliPrep/COBAS HCV TaqMan Assay; LOD: 15 IU/mL) ist.
ELECTRON	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Roche Cobas AmpliPrep/COBAS HCV TaqMan Assay; LOD: 15 IU/mL) ist.
FUSION	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas TaqMan HCV Test, v2.0; LLOQ: 25 IU/mL) ist.
LONESTAR-2 ¹⁾	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas AmpliPrep/COBAS® Taqman® HCV Test v2.0; LLOQ: 15 IU/mL) ist.
NEUTRINO	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas TaqMan HCV Test, v2.0; LLOQ: 25 IU/mL) ist.
P7977-2520	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 12 Wochen nach Transplantation ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas TaqMan HCV Test, v2.0; LLOQ: 25 IU/mL) ist.
Osinusi 2013	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Real-timeHCV Test (Abbott Molecular); LLOQ: 12 IU/mL; COBAS TaqMan HCV-RNA Test, Version 1.0; LOD: 12 IU/mL) ist.
PHOTON ¹⁾	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas TaqMan HCV Test, v2.0; LLOQ: 25 IU/mL) ist.
QUANTUM	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Roche Taqman® AmpliPrep®; LOD: 15 IU/ml und COBAS® Taqman® HCV Test v2.0; LLOQ: 25 IU/mL) ist.
VALENCE ¹⁾	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas TaqMan HCV Test, v2.0; LLOQ: 25 IU/mL) ist.
Historische Vergleichsstudien	
ACCELERATE	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas Amplicor HCV Test, version 2.0; LOD: 50 IU/mL) ist.
ADVANCE	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes

	virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas TaqMan HCV Test, v2.0; LOD: 10 IU/mL) ist.
Ascione 2010	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas AmpliCor HCV Test v2.0; LOD: 50 IU/mL) ist.
Assem 2011	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests ist. Keine Angaben zum Testverfahren und der Nachweisgrenze.
Benhamou 2013	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas TaqMan HCV Test, v2.0; LOD: 25 IU/mL) ist.
Ferenci 2008	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas AmpliCor HCV Test v2.0; LOD: 50 IU/mL) ist.
Foster 2011	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas TaqMan HCV Test, v2.0; LOD: 25 IU/mL) ist.
HALT-C	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas AmpliPrep/Cobas AmpliCor HCV Monitor Test v2.0; LOD: 50 copies/mL) ist.
JUMP-C	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas AmpliPrep/ Cobas TaqMan HCV Test; LOD: 15 IU/mL) ist.
Kamal 2011	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Roche Cobas TaqMan HCV Test; LOD: 5 IU/mL) ist.
Lagging 2008	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas AmpliPrep/ Cobas TaqMan HCV Test; LOD: 15 IU/mL) ist.
Laguno 2004	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Roche Cobas AmpliPrep/Cobas AmpliCor HCV Monitor Test v2.0; LOD: 50 copies/mL) ist.
Laguno 2009	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Siemens Versant HCV-RNA v3.0; LOD: 30 IU/mL) ist.
Mangia 2010	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Roche TaqMan 1.0 Assay; LOD: 10 IU/mL) ist.

Manns 2011	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (keine Angaben zum verwendeten Test; LOD: 600 IU/mL) ist.
Marcellin 2011	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas TaqMan HCV Test, v2.0; LLOQ: 25 IU/mL) ist.
Nelson 2010	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (COBAS Ampli-prep/COBAS TaqMan HCV Test; LOD: 15 IU/mL) ist.
PROPEL	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas TaqMan HCV Test, v1.0; LOD: 15 IU/mL) ist.
Rodriguez 2012	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas TaqMan HCV Test, v2.0; LOD: 20 IU/mL) ist.
Rossignol 2009	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze von zwei Nachweistests (Bayer Versant v3.0; LOD: 615 IU/mL; und Abbott m2000; LOD: 12 IU/mL) ist.
SPRINT-1	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Roche Cobas AmpliPrep/Cobas HCV TaqMan Assay; LOD: 15 IU/mL) ist.
SPRINT-2	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas TaqMan HCV Test, v2.0; LLOQ: 25 IU/mL; LOD: 9,3 IU/mL) ist.
Sulkowski 2013a	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas TaqMan HCV/HPS Test Version 2.0 (LLOQ: 25 IU/mL; LOD: 9,3 IU/ml) ist.
Sulkowski 2013b	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Cobas TaqMan HCV Test, v2.0; LLOQ: 25 IU/mL, LOD: 15 IU/mL) ist.
Zeuzem 2005	Anzahl/Anteil von Patienten, bei denen 24 Wochen nach Therapieende ein dauerhaftes virologisches Ansprechen nachweisbar ist, d.h., die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests (Roche Cobas Amplicor HCV v2.0; LOD: 50 IU/mL) ist.
1) Für diese Studien lagen zum Zeitpunkt der Dossier-Erstellung erst Daten zum Endpunkt SVR12 vor. Der Nachweis für diesen Endpunkt wurde jeweils genauso geführt wie für SVR24 (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze wie für SVR24 definiert), nur dass der Nachweis zu einem anderen Zeitpunkt geschah. LOD: limit of detection (Nachweisgrenze); LLOQ: limit of quantification (untere Quantifizierungsgrenze)	

Aus allen historischen Studien wurde der Endpunkt SVR24 berücksichtigt. Für die Studien des pharmazeutischen Unternehmers konnte bei einigen Studien (LONESTAR-2, PHOTON, VALENCE) zum Zeitpunkt der Dossier-Erstellung lediglich das anhaltende virologische Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende berücksichtigt werden, da aus diesen noch laufenden Studien keine Ergebnisse zu SVR24 zur Verfügung standen. In der Studie P7977-2520 wurde das SVR nicht mit Bezug auf das Therapieende bestimmt, sondern 12 Wochen nach der erfolgten Lebertransplantation, was gleichbedeutend mit dem Therapieende war, da die Patienten bis zur Transplantation behandelt wurden.

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.

Generell ist bei nicht randomisierten und nicht verblindete Studien von einer Verzerrung auszugehen, die lediglich Hinweise zur Wirksamkeit und Sicherheit des betrachteten Arzneimittels liefern können.

Die Darstellung dieser Studien dient der Präsentation zusätzlicher Daten zu spezifischen Patientenpopulationen (Studie P7977-2025 und PHOTON) und der des von den Zulassungsbehörden geforderten Vergleiches der Sofosbuvir-Studien NEUTRINO und FUSION mit entsprechenden historischen Studien. Es erfolgt kein Vergleich der Studienarme untereinander sondern die Gegenüberstellung der Ergebnisse gematchter Populationen aus unterschiedlichen Studien in Form eines historischen Vergleiches. Dafür entscheidend ist die Vergleichbarkeit der Operationalisierung des betrachteten Endpunktes und der untersuchten Studienpopulation der zu vergleichenden Arme. Aus diesem Grund erfolgt hier eine zusammenfassende Einschätzung des Verzerrungspotentials des Endpunktes SVR.

Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass der Endpunkt SVR weitgehend verzerrungsfrei erhoben werden kann, da mit einem jeweils standardisierten Test in Blutproben der Patienten geprüft wird, ob die HCV-RNA unter der jeweilige Nachweisgrenze des angewandten Tests liegt. Dazu wird international in der Regel das gleiche Test-Kit eingesetzt. Da es lediglich um eine ja/nein-Entscheidung geht (HCV-RNA nachweisbar oder nicht), gibt es keinerlei Ermessensspielräume oder Interpretationsmöglichkeiten im Hinblick auf das Testergebnis. Es ist außerdem nicht zu erwarten, dass die Viruselimination Placebo-Effekten unterliegt. Eine unverblindete Behandlung sollte daher das Testergebnis nicht beeinflussen. Die untere Nachweisgrenze der in den einzelnen Studien verwendeten Tests variiert (zwischen 5 und 50 Units bzw. Kopien). Entsprechend der noch gültigen deutschen Leitlinie ist der Einsatz eines hochsensitiven Assays zu fordern, bei dem die Nachweisgrenze unter 50 IU/ml liegt (10). Diese Anforderung wird durch alle eingeschlossenen Studien erfüllt.

Für die Studien des pharmazeutischen Unternehmers galt in Bezug auf Missing Values für den Endpunkt SVR24 in der Regel Folgendes: Falls nach der letzten Dosis von Studienmedikation keine HCV-RNA bestimmt wurde, wurden die Patienten als Therapieversager bewertet (Endpunkt SVR nicht erreicht). Bei Patienten, die ein anhaltendes virologisches Ansprechen

12 Wochen nach Therapieende erreicht haben (SVR12), für die jedoch keine HCV-RNA 24 Wochen nach Therapieende bestimmt wurde, wurde angenommen, dass sie SVR24 erreicht haben. Für die dargestellten zusätzlichen interventionellen Studien des Herstellers ergibt sich lediglich für die Studie NEUTRINO eine Verzerrung, da hier für 4 Patienten der Wert für SVR24 auf diese Weise imputiert wurde. Die mögliche Verzerrung betrifft also 4 von 296 (1,4%) der Patienten, die den Endpunkt erreicht haben und ist damit sehr gering. Für die historischen Studien stehen entsprechende Informationen nicht zur Verfügung. Daher kann eine entsprechende mögliche Verzerrung bei den historischen Vergleichen nicht beurteilt werden. Allerdings ist die mögliche Verzerrung wegen der hohen Konkordanz zwischen SVR12 und SVR24 als gering anzusehen (s. Abschnitt 4.2.5.2).

Ob in den Vollpublikationen der historischen Vergleichstudien eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung erfolgte, kann nicht abschließend geklärt werden, da die Definitionen und Vorgaben der jeweiligen Studienprotokolle nicht bekannt sind und nur wenige Informationen über die Studienplanung und die Berichterstattung der Endpunkte bekannt ist. Anhand der vorliegenden Vollpublikationen liegen keine Hinweise einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung vor.

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.

Interventionelle Studien der Phase II und III des pharmazeutischen Unternehmers einschließlich Studien zur Anwendung Interferon-freier Regime bei Patienten mit CHC durch HCV-GT 2,3 sowie spezielle Patientengruppen (HCC, HIV)

In Ergänzung zu den in Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellten Ergebnissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die Evidenz der höchsten Stufe darstellen, sollen hier verfügbare Daten aus weiteren randomisierten, aber nicht kontrollierten sowie nicht randomisierten Studien gezeigt werden. Zusätzlich werden Ergebnisse bzw. Zwischenergebnisse von als RCT konzipierten Studien vorgelegt, die jedoch durch Amendments nicht als RCT fortgeführt werden konnten.

Ziel der Vorlage dieser Studien ist es, eine umfassende Darstellung der Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte (hier: SVR) zu ermöglichen, auch unter Berücksichtigung relevanter Subgruppen. Aus den Studien zur Anwendung Interferon-freier Regime kann direkt der Zusatznutzen für Patienten abgeleitet werden, die aus medizinischen Gründen für eine Therapie mit Interferon ungeeignet sind und für die es daher aktuell keine Therapieoption gibt, da bislang nur Interferon-basierte Regime zur Verfügung standen. Dies gilt insbesondere für Patienten mit schweren Komorbiditäten oder Unverträglichkeit von Interferon sowie für Patienten mit HCC vor Transplantation. Eine Spontanheilung der CHC ist als Rarität anzusehen (siehe Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft im Anhörungsverfahren zur Nutzenbewertung von Boceprevir (215),(10),(216). Auch in der POSITRON-Studie (s. Abschnitt 4.3.1) konnte im Placebo-Arm bei keinem Patienten eine Viruselimination nachgewiesen werden. Es kann daher angenommen werden, dass die Ergebnisse der

hier vorgestellten Studien einer Spontanheilungsrate (die in der Praxis ebenfalls dadurch nachgewiesen würde, dass Virus-RNA nicht mehr nachweisbar ist) von 0% gegenübergestellt werden müssen.

Vorgelegt werden an dieser Stelle

- Ergebnisse aus der Zulassungsstudie NEUTRINO, die insbesondere therapienaive Patienten mit CHC durch den GT 1 und zusätzlich Patienten mit CHC durch GT 4,5,6 betreffen. Die Patienten wurden über 12 Wochen behandelt mit einer Kombination aus täglich 400 mg Sofosbuvir und gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin sowie zusätzlich einmal wöchentlich 180 µg Peginterferon alfa-2a.
- Ergebnisse aus der Studie FUSION, in der die Anwendung des Interferon-freien Regimes SOF/RBV bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 2,3 geprüft wurde. Dargestellt wird der Studienarm, in dem das zulassungsrelevante Therapie-schema angewendet wurde: Die Patienten erhielten über 12 Wochen täglich eine Kombination aus 400 mg Sofosbuvir und gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin. Zusätzlich werden zu Vervollständigung der Darstellung Ergebnisse aus dem über 16 Wochen behandelten Studienarm dargestellt.
- Ergebnisse aus der RCT VALENCE. Die Studie wurde nicht als RCT beendet und ist die Grundlage für die Zulassung der 24-wöchigen Therapie mit SOF/RBV bei Patienten mit GT 3. Da für therapienaive Patienten mit CHC durch GT 2 alle erforderlichen Informationen zum Zusatznutzen in Abschnitt 4.3.1 bereits dargestellt sind, für vorbehandelte Patienten mit CHC durch GT 2 Ergebnisse zu SVR24 aus der FUSION-Studie vorliegen und zur VALENCE-Studie zum Zeitpunkt der Dossier-Erstellung lediglich ein Interimsbericht mit Ergebnissen zum Endpunkt SVR12 vorliegt, werden an dieser Stelle nur Ergebnisse für Patienten mit CHC durch GT 3 dargestellt. Die Patienten erhielten für 24 Wochen täglich 400 mg Sofosbuvir und gewichtsabhängig dosiertes Ribavirin.
- Ergebnisse aus der Studie PHOTON, in der die Anwendung des Interferon-freien Regimes SOF/RBV bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 1,2,3 und Ko-Infektion durch HIV geprüft wurde. In dieser Studie kamen zwei unterschiedliche Therapieregime zur Anwendung: Patienten mit Infektion durch GT 1 und therapieer-fahrene Patienten mit CHC durch GT 2,3 erhielten über 24 Wochen täglich 400mg Sofosbuvir und gewichtsabhängig dosiertes Ribavirin, therapienaive Patienten mit CHC durch GT 2,3 wurden nur für 12 Wochen behandelt. Es können zum Zeitpunkt der Dossier-Erstellung nur Ergebnisse aus einem Interimsbericht für SVR12 dargestellt werden.
- Zwischenergebnisse aus der noch laufenden Studie P7977-2025, in der die Anwendung des Interferon-freien Regimes SOF/RBV bei Patienten mit HCC mit geplanter Transplantation untersucht wird. Die Patienten bis zur Transplantation täglich 400mg Sofosbuvir und gewichtsabhängig dosiertes Ribavirin. Es stehen Ergebnisse aus einem

Interimsbericht zur Verfügung, der über den Endpunkt des SVR berichtet, und zwar 12 Wochen nach Durchführung der Transplantation.

Ergebnisse aus den Studien ATOMIC, ELECTRON und LONESTAR-2 werden nur im Rahmen von historischen Vergleichen dargestellt.

Ergebnisse zum anhaltenden virologischen Ansprechen (SVR24, ggf. SVR12 bzw. SVR 12 Wochen nach Transplantation) zeigt Tabelle 4-98.

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Endpunkt SVR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – interventionelle Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Studie	N	n	n (%)	95%KI
NEUTRINO ¹⁾	327	296	90,5	87,3;93,7
FUSION ¹⁾				
A: SOF/RBV 12 Wochen	100	50	50,0	40,2;59,8
B: SOF/RBV 16 Wochen	95	68	71,6	62,5;80,6
VALENCE ²⁾				
D: GT 3 SOF/RBV 24 Wochen	250	210	84,0	79,5;88,5
PHOTON ²⁾				
A: GT 2/3 therapienaiv SOF/RBV 12 Wochen	68	51	75,0	64,7;85,3
B: GT 2/3 therapieerfahren SOF/RBV 24 Wochen	28	26	92,9	83,3;102,4
C: GT 1 therapienaiv SOF/RBV 24 Wochen	114	87	76,3	68,5;84,1
P7977-2025 ³⁾				
≥12 Wochen Therapie, HCV-RNA unter Nachweisgrenze vor Transplantation	26	17	65,4	47,1;83,7
Jegliche Therapiedauer, HCV- RNA unter Nachweisgrenze vor Transplantation	37	23	62,2	46,5;77,8
Gesamt	63	40	63,5	51,6;75,4
Erläuterungen zum Endpunkt SVR und Analyse-Populationen: 1) SVR24 für NEUTRINO und FUSION (jeweils Full-Analysis-Set: Alle Patienten mit GT 2,3, die randomisiert waren und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten) 2) SVR12 für VALENCE (Full-Analysis-Set: Alle Patienten mit GT 2,3, die randomisiert waren und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten) und PHOTON (Full-Analysis-Set: Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten: therapienaive Patienten mit GT 1,2,3 und therapieerfahrene Patienten mit GT 2,3, Woche 12 der Phase nach Behandlung oder vorzeitig aus der Studie ausgeschieden) 3) SVR 12 Wochen nach Transplantation für P7977-2025 (Full-Analysis-Set (FAS): Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. FAS ≥12 Wochen Therapie und HCV-RNA unter Nachweisgrenze bei letzter Messung vor der Transplantation (N=30), davon Ergebnisse für Woche 12 nach Transplantation für N=26. FAS jegliche Therapiedauer und HCV-RNA unter Nachweisgrenze bei letzter Messung vor der Transplantation (N=41), davon Ergebnisse für Woche 12 nach Transplantation für N=37).				

Bei 296 der 327 Patienten (90,5%) der Patienten der Studie **NEUTRINO** gab es 24 Wochen nach Ende der Therapie ein anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR24). Bei über 90% der Patienten, bei denen überwiegend eine CHC durch den GT 1 diagnostiziert wurde, konnte also durch eine 12-wöchige Therapie mit SOF/PEG/RBV das HCV eliminiert werden.

In der Studie **FUSION** führte eine 12-wöchige Therapie mit SOF/RBV bei 50% (50 von 100 Patienten) der vorbehandelten Patienten mit CHC durch GT 2,3 dazu, dass der Endpunkt SVR24 erreicht wurde. Wurde die Therapie für 16 Wochen durchgeführt, dann erreichten 71,6% (68 von 95 Patienten) SVR 24. Ergebnisse getrennt nach HCV-Genotyp sind im Abschnitt 4.3.2.3.7.4 dargestellt.

Für die Studie **VALENCE** wird das Ergebnis zum Zeitpunkt 12 Wochen nach Ende der 24-wöchigen Therapie mit SOF/RBV für Patienten mit CHC durch GT 3 dargestellt: Bei 210 der 250 Patienten (84%) wurde der Endpunkt SVR12 erreicht. Wegen der hohen Konkordanz zwischen SVR12 und SVR24 (siehe Abschnitt 4.2.5.2), ist nicht zu erwarten, dass sich für den Endpunkt SVR24 eine relevant abweichende Rate ergeben wird. Daher ist aus diesem Ergebnis ein Zusatznutzen für Patienten mit CHC durch GT 3 mit schweren Komorbiditäten bzw. Unverträglichkeit von Interferon abzuleiten. Daten zu SVR24 werden im Anhörungsverfahren nachgeliefert.

Aus der **PHOTON**-Studie können ebenso die Ergebnisse zum Zeitpunkt 12 Wochen nach Therapieende berichtet werden. In dieser Studie wurden Patienten mit einer Ko-Infektion durch das HIV untersucht: Im Arm A führte die 12-wöchige Therapie mit SOF/RBV bei 51 von 68 (75%) der therapie-naiven Patienten mit CHC durch GT 2,3 zum SVR12. Im Arm B wurden therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 2,3 über 24 Wochen mit SOF/RBV behandelt. Hier erreichten 26 von 28 (92,9%) Patienten ein SVR nach 12 Wochen. Im Arm C wurden therapie-naive Patienten mit CHC durch den GT 1 ebenfalls für 24 Wochen mit SOF/RBV behandelt. Für 87 von 114 (76,3%) Patienten konnte SVR12 gezeigt werden. Auch für diese Studie ist auf die hohe Konkordanz zwischen SVR12 und SVR24 hinzuweisen. Für Patienten, bei denen ein Interferon-basiertes Regime aus medizinischen Gründen oder wegen Unverträglichkeit nicht angewendet werden kann, ist aus diesen Ergebnissen direkt ein Zusatznutzen abzuleiten. Für therapieerfahrene Patienten liegen keine historischen Ergebnisse vor. In der PHOTON-Studie erreichten therapie-naive Patienten eine hohe SVR-Rate, was für einen Zusatznutzen spricht. Ergebnisse getrennt nach HCV-Genotyp sind im Abschnitt 4.3.2.3.7.4 dargestellt.

In der Studie **P7977-2025** wurden Patienten mit HCC vor einer geplanten Lebertransplantation eingeschlossen. Von den 26 Patienten, die länger als 12 Wochen vor Transplantation eine Therapie mit SOF/RBV erhalten hatten und bei denen vor der Transplantation die HCV-RNA unter der Nachweisgrenze lag, war für 17 (65,4%) auch 12 Wochen nach Transplantation noch SVR nachweisbar. Die Ausweitung der Betrachtung auf die Patienten mit jeglicher Dauer der mit SOF/RBV (also Einschluss auch der Patienten mit weniger als 12-wöchiger Therapiedauer) und HCV-RNA unter der Nachweisgrenze vor der Transplantation, ergab, dass bei 23 von 37 (62,2%) Patienten auch 12 Wochen nach Transplantation noch Virusfreiheit bestand. Entsprechende historische Daten zu dieser Patientengruppe liegen nicht vor. Wie bereits ausgeführt, sind bei dieser Patientengruppe nach CHMP-Richtlinie einarmige Studien gerechtfertigt, wenn bestimmte Voraussetzungen erfüllt sind (s.o., Beginn des Abschnitts 4.3.2.3;(73)). Der hohe therapeutische Bedarf wird durch die von der EMA bzw. dem BfArM

genehmigten Compassionate-Use- bzw. Härtefallprogramme unterstrichen (s.o.). Daher ist auch aus dem Ergebnis dieser Studie ein Zusatznutzen abzuleiten.

Studien zur Anwendung Interferon-freier Regime bei Patienten mit GT 1

Bisher gab es auch für Patienten mit CHC durch GT 1 keine Möglichkeit, ein Interferon-freies Therapieregime anzuwenden. Für alle Patienten, für die eine Interferon-basierte Therapie nicht möglich ist, insbesondere für Patienten, die aus medizinischen Gründen oder wegen bekannter Unverträglichkeit von Interferon für die Anwendung von Interferon ungeeignet sind, bedeutete dies bislang, dass eine antivirale Therapie zur Elimination des HCV nicht möglich war.

Es liegen aus zwei Studien Ergebnisse zur 24-wöchigen Therapie mit täglich 400 mg Sofosbuvir und gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin vor. Da es sich um Patienten handelt, für die es bislang keine Therapieoption gab, ist der Nachweis eines Nutzens gleichbedeutend mit einem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 4.5.2). Eine der Studien, Osinusi 2013 (179),(180), untersuchte die Anwendung bei Patienten mit ungünstigen Voraussetzungen für eine erfolgreiche antivirale Therapie: 84% der Patienten hatten den IL28B-Genotyp CC und die Mehrheit hatte zu Behandlungsbeginn eine Viruslast von mehr als 800.000 IU/ml HCV-RNA.

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Endpunkt SVR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien zur Anwendung Interferon-freier Regime bei Patienten mit GT 1

Studie	N	n	n (%)	95%KI
QUANTUM Gruppe G: GT 1 SOF/RBV 24 Wochen	19	9	47,4	24,9;69,8
Osinusi 2013 Part 1: SOF + RBV gewichtsabhängig 24 Wochen	10	9	90,0	71,4;108,6
Part 2, Gruppe A: SOF + RBV ge- wichtsabhängig 24 Wochen	25	17	68,0	49,7;86,3
Gesamt	54	35	64,8	52,1;77,6
Erläuterungen zur SVR und Analysepopulation: SVR24 für QUANTUM (Group G Safety-Analysis-Set therapienaive Patienten mit GT 1, N=19) und für Osinusi 2013 (Ergebnisse zu Part 1 entsprechend ITT-Konzept und ITT-Analyse therapienaiver Patienten mit Genotyp 1, Arm SOF + RBV gewichtsabhängig N=25).				

In der QUANTUM-Studie erreichten in dem betrachteten Arm der Gruppe G n=9 (47,4%) von den 19 therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 1 den Endpunkt SVR24 nach einer 24-wöchigen Therapie mit täglich 400 mg Sofosbuvir und gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin.

Die Studie Osinusi 2013 zeigt in der ITT-Analyse, dass nach der 24-wöchigen Therapie mit der Kombination aus täglich 400 mg Sofosbuvir plus gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin 17 von 25 (68%) der im randomisierten Teil der Studie behandelten Patienten SVR24 erreichen. In der Per-Protocol-Analyse waren es 17 von 24 (70,8%). Im Part 1 der Studie wurden vorab 10 Patienten ebenfalls für 24 Wochen mit 400 mg Sofosbuvir und gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin behandelt. Entsprechend dem ITT-Konzept, erreichten hier 90% der Patienten SVR24; nach dem Per-Protocol-Konzept sogar 100%. Bei den in dieser Studie untersuchten Patienten handelte es sich um eine Population mit ungünstigen Behandlungscharakteristika (in Bezug auf die Anwendung von PEG/RBV bzw. der Proteasehemmer-basierten Triple-Therapie) für eine erfolgreiche Therapie.

Die Gesamtbetrachtung weist aus, dass 35 von 54 (64,8%) Patienten SVR erreicht haben.

Die Ergebnisse beider Studien zeigen, dass eine Interferon-freie Therapie bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 1 zu einem anhaltenden virologischen Ansprechen führt, selbst dann, wenn bei den Patienten negative Prädiktoren vorliegen, wie in der Studie Osinusi 2013. Dies ist insbesondere für die Patienten relevant, bei denen eine Anwendung von Interferon, bspw. wegen schwerer Komorbiditäten oder Unverträglichkeit, nicht in Frage kommt. Für diese Patienten gibt es aktuell keine Therapiemöglichkeit. Insofern ist der hier nachgewiesene Nutzen für die Anwendung von 24 Wochen SOF/RBV gleichbedeutend mit einem Zusatznutzen in Bezug auf SVR.

Historischer Vergleich - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1: SOF/PEG/RBV vs. Telaprevir (TVR)/PEG/RBV

NEUTRINO und ATOMIC vs. historische Studien ADVANCE und Marcellin 2011

Der historische Vergleich stellt gegenüber: Behandlung über 12 Wochen (NEUTRINO) sowie 12 Wochen (ATOMIC) mit täglich 400 mg Sofosbuvir und gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin sowie zusätzlich einmal wöchentlich 180µg Peginterferon alfa-2a vs. die Vergleichstherapie, also Triple-Therapie aus PEG/RBV/PI. Es konnten nur Studien mit einer Telaprevir-basierten Therapie berücksichtigt werden, da nur für Telaprevir Studien vorlagen, in denen die Dosierung für die betrachtete Patientenpopulation der Fachinformation entsprach (217).

Die Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt SVR24 zeigen für die Studie NEUTRINO und ATOMIC im Einzelvergleich mit allen historischen Studien konsistent höhere Raten. In der NEUTRINO-Studie erreichten 89,7% der Patienten SVR24, in der ATOMIC-Studie waren es 90,4%. In den beiden historischen Studien lag der Anteil von Patienten, die SVR 24 erreichten bei 74,7% (Marcellin 2011) bzw. bei bis zu 85,0% (Marcellin 2011). In den Einzelvergleichen ergeben sich daraus Werte für RR zwischen 1,06 und 1,2, wobei die 95%KI für den Vergleich mit der Studie Marcellin 2011 auf Unsicherheiten für die Überlegenheit der Sofosbuvir-basierten Therapie hinweisen. In der zusammenfassenden Betrachtung über alle Studien hinweg ergibt sich für die Sofosbuvir-basierte Therapie, dass 89,8% der Patienten SVR24 erreichen, während es unter der Telaprevir-basierten Therapie 77,1% sind. Das RR liegt bei 1,17 und zeigt den Vorteil für die Sofosbuvir-basierte Therapie an, was auch durch das 95%KI (1,1; 1,24) gestützt wird.

Ein mögliches Verzerrungspotenzial ergibt sich aus den unterschiedlichen Anteilen der Patienten mit Zirrhose, der in der NEUTRINO-Studie mit fast 17% am höchsten war. Ein geringes Verzerrungspotenzial zuungunsten von SOF/PEG/RBV ist daher nicht auszuschließen. Allerdings lag bei den Patienten ohne Zirrhose der Anteil derer mit SVR24 insgesamt bei über 92,7% (siehe Tabelle 4-199), also nur wenig über der SVR-Rate für die gesamte Population. Daher ist der Einfluss dieser Verzerrung als eher gering einzuschätzen.

Insgesamt ergibt der historische Vergleich einen Zusatznutzen der 12-wöchigen Therapie mit SOF/PEG/RBV gegenüber der Response-gesteuerten Therapie mit TVR/PEG/RBV in Bezug auf den Endpunkt SVR24.

.

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Endpunkt SVR aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 (SOF/PEG/RBV vs. TVR/PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studien-arm	N	n	n (%)	Studie	Studienarm	N	n	n (%)	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRI-NO	SOF+PEG+RBV	292	262	89,73%	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	271	74,66%	1,2 [1,12;1,29]	2,96 [1,9;4,63]	0,15 [0,15;0,15]
NEUTRI-NO	SOF+PEG+RBV	292	262	89,73%	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	34	85,00%	1,06 [0,92;1,21]	1,54 [0,6;3,97]	0,05 [0,04;0,05]
NEUTRI-NO	SOF+PEG+RBV	292	262	89,73%	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	34	80,95%	1,11 [0,95;1,29]	2,05 [0,87;4,85]	0,09 [0,08;0,1]
NEUTRI-NO	SOF+PEG+RBV	292	262	89,73%	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	33	82,50%	1,09 [0,94;1,26]	1,85 [0,75;4,55]	0,07 [0,06;0,08]
NEUTRI-NO	SOF+PEG+RBV	292	262	89,73%	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	32	82,05%	1,09 [0,94;1,27]	1,91 [0,78;4,7]	0,08 [0,07;0,08]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	47	90,38%	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	271	74,66%	1,21 [1,09;1,35]	3,19 [1,23;8,27]	0,16 [0,15;0,16]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	47	90,38%	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	34	85,00%	1,06 [0,91;1,24]	1,66 [0,47;5,88]	0,05 [0,04;0,06]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	47	90,38%	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	34	80,95%	1,12 [0,94;1,33]	2,21 [0,67;7,35]	0,09 [0,08;0,1]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	47	90,38%	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	33	82,50%	1,1 [0,93;1,3]	1,99 [0,58;6,83]	0,08 [0,07;0,09]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	47	90,38%	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	32	82,05%	1,1 [0,93;1,31]	2,06 [0,6;7,05]	0,08 [0,07;0,09]
Gesamt		344	309	89,83%	Gesamt		524	404	77,10%	1,17 [1,1;1,24]	2,62 [1,75;3,93]	0,13 [0,13;0,13]

Historischer Vergleich - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose: SOF/PEG/RBV vs. Boceprevir (BOC)/PEG/RBV

NEUTRINO vs. historische Studien SPRINT-1 und SPRINT-2

Der historische Vergleich stellt gegenüber die Behandlung über 12 Wochen mit täglich 400 mg Sofosbuvir und gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin sowie zusätzlich einmal wöchentlich 180 µg Peginterferon alfa-2a vs. der Vergleichstherapie, also der Triple-Therapie aus PEG/RBV/PI. Es konnten nur Studien mit einer Boceprevir-basierten Therapie berücksichtigt werden. Nur in Studien mit Boceprevir-basierter Therapie erhielten die Patienten eine Kombination aus BOC/PEG/RBV in einer Dosierung entsprechend der Fachinformation (8).

Das Ergebnis des historischen Vergleichs für den Endpunkt SVR zeigt jeweils für die Patientenpopulationen insgesamt eine höhere SVR-Rate (89,73% vs. 68,02%) für die 12-wöchige Sofosbuvir-basierte Therapie im Vergleich zu der 48-wöchigen Triple-Therapie mit BOC/PEG/RBV bei therapienaiven Patienten mit GT 1 (Tabelle 4-101). Das RR berechnet sich mit 1,32 (95%KI 1,23; 1,42).

Betrachtet man nur die Patienten mit einer Zirrhose, so zeigt sich, dass die Rate der Patienten, die SVR erreichten, unter der Sofosbuvir-basierten Therapie im Gesamtvergleich mit 79,6 vs. 43,3% fast doppelt so hoch ist, wie unter der Triple-Therapie mit Boceprevir, was sich in einem RR von 1,84 niederschlägt, wobei das 95%KI (1,19; 2,83) als Anhaltspunkt dafür zu werten ist, dass die Überlegenheit von Sofosbuvir sehr wahrscheinlich ist. Tabelle 4-102).

Da bei diesem Vergleich nur die Patienten mit Zirrhose berücksichtigt werden, ergeben sich recht gut vergleichbare Populationen. Selbst die relativ geringe Anzahl von Patienten mit Zirrhose, die aus den Boceprevir-Studien berücksichtigt werden konnten, resultiert nicht in größerer Unsicherheit für das Ergebnis. Mit 95% Wahrscheinlichkeit liegt das RR in Bezug auf das Erreichen von SVR24 unter der Therapie mit SOF/PEG/RBV zwischen 1,19 und 2,83.

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Endpunkt SVR aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 (SOF/PEG/RBV vs. BOC/PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studien-arm	N	n	n (%)	Studie	Studienarm	N	n	n (%)	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRI-NO	SOF+PEG+RBV	292	262	89,73%	SPRINT-1	Gruppe 3: PR4/PRB44	103	77	74,76%	1,2 [1,07;1,35]	2,95 [1,65;5,28]	0,15 [0,15;0,15]
NEUTRI-NO	SOF+PEG+RBV	292	262	89,73%	SPRINT-2	Gruppe C: Group 3	366	242	66,12%	1,36 [1,25;1,47]	4,47 [2,9;6,92]	0,24 [0,23;0,24]
Gesamt		292	262	89,73%	Gesamt		469	319	68,02%	1,32 [1,23;1,42]	4,11 [2,69;6,28]	0,22 [0,22;0,22]

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Endpunkt SVR aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose (SOF/PEG/RBV vs. BOC/PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studien-arm	N	n	n (%)	Studie	Studienarm	N	n	n (%)	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRI-NO	SOF+PEG+RBV	54	43	79,63%	SPRINT-1	Gruppe 3: PR4/PRB44	6	3	50,00%	1,59 [0,71;3,59]	3,91 [0,69;22,09]	0,3 [0,21;0,38]
NEUTRI-NO	SOF+PEG+RBV	54	43	79,63%	SPRINT-2	Gruppe C: Group 3	24	10	41,67%	1,91 [1,17;3,13]	5,47 [1,92;15,6]	0,38 [0,35;0,41]
Gesamt		54	43	79,63%	Gesamt		30	13	43,33%	1,84 [1,19;2,83]	5,11 [1,92;13,62]	0,36 [0,34;0,38]

Historischer Vergleich - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose: SOF/PEG/RBV vs. PEG/RBV

NEUTRINO vs. historische Studien: ADVANCE, SPRINT-1, PROPEL, JUMP-C

Der historische Vergleich stellt gegenüber die Behandlung über 12 Wochen mit täglich 400mg Sofosbuvir und gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin sowie zusätzlich einmal wöchentlich 180µg Peginterferon alfa-2a vs. der zweckmäßigen Vergleichstherapie, bestehend aus der 48-wöchigen Anwendung von Peginterferon (Dosierung entsprechend Fachinformation PEGASYS, Roche Pharma AG, Stand: Oktober 2013 (7) sowie Ribavirin (Dosierung entsprechend Fachinformation COPEGUS, Roche Pharma AG, Stand: Juli 2012 (6)).

Die Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt SVR zeigen für die jeweiligen Populationen insgesamt eine höhere SVR-Rate der Sofosbuvir-basierten Therapie im Vergleich zu Peginterferon in Kombination mit Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit GT 1. Dies gilt sowohl für die Vergleiche der NEUTRINO-Studie mit den einzelnen historischen Studien als auch für den Vergleich insgesamt (89,73% vs. 41,45%; RR 2,16; 95%KI 1,95; 2,41) (Tabelle 4-103).

Für die Patienten mit Zirrhose ergibt sich im historischen Vergleich für den Endpunkt SVR eine höhere SVR-Rate für die 12-wöchige Therapie mit SOF/PEG/RBV im Vergleich zur 48-wöchigen Therapie mit PEG/RBV. Dies zeigt sich bereits in fast allen Einzelvergleichen und bestätigt sich durch den Gesamtvergleich: Unter der Sofosbuvir-basierten Therapie erreichen 43 von 54 (79,6%) Patienten SVR24, in den historischen Studien nur 23 von 71 (32,4%) der Patienten. Daraus ergibt sich ein RR von 2,46 (95%KI 1,71; 3,53) und zeigt einen Vorteil für die Kombinationstherapie SOF/PEG/RBV gegenüber der dualen Therapie PEG/RBV (Tabelle 4-104).

Da bei diesem Vergleich nur die Patienten mit Zirrhose berücksichtigt werden, ergeben sich recht gut vergleichbare Populationen. Mit 95% Wahrscheinlichkeit liegt das RR in Bezug auf das Erreichen von SVR24 unter der Therapie mit SOF/PEG/RBV zwischen 1,71 und 3,53.

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Endpunkt SVR aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1

(SOF/PEG/RBV vs. PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studien-arm	N	n	n (%)	Studie	Studienarm	N	n	n (%)	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRI-NO	SOF+PEG+RBV	292	262	89,73%	ADVANCE	Gruppe C: PR	361	158	43,77%	2,05 [1,81;2,32]	11,22 [7,29;17,27]	0,46 [0,46;0,46]
NEUTRI-NO	SOF+PEG+RBV	292	262	89,73%	SPRINT-1	Gruppe 1: PR48	104	39	37,50%	2,39 [1,86;3,08]	14,56 [8,41;25,18]	0,52 [0,52;0,53]
NEUTRI-NO	SOF+PEG+RBV	292	262	89,73%	JUMP-C	Gruppe B: PEG/RBV	85	31	36,47%	2,46 [1,85;3,27]	15,21 [8,51;27,2]	0,53 [0,53;0,54]
Gesamt		292	262	89,73%	Gesamt		550	228	41,45%	2,16 [1,95;2,41]	12,33 [8,15;18,66]	0,48 [0,48;0,48]

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Endpunkt SVR aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose (SOF/PEG/RBV vs. PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studien-arm	N	n	n (%)	Studie	Studienarm	N	n	n (%)	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRI-NO	SOF+PEG+RBV	54	43	79,63%	ADVANCE	Gruppe C: PR	21	7	33,33%	2,39 [1,29;4,44]	7,82 [2,54;24,04]	0,46 [0,44;0,49]
NEUTRI-NO	SOF+PEG+RBV	54	43	79,63%	SPRINT-1	Gruppe 1: PR48	8	2	25,00%	3,19 [0,95;10,66]	11,73 [2,08;66,28]	0,55 [0,49;0,6]
NEUTRI-NO	SOF+PEG+RBV	54	43	79,63%	PROPEL	Gruppe E: PEG/RBV	19	9	47,37%	1,68 [1,03;2,75]	4,34 [1,42;13,28]	0,32 [0,29;0,35]
NEUTRI-NO	SOF+PEG+RBV	54	43	79,63%	JUMP-C	Gruppe A: PEG/RBV	23	5	21,74%	3,66 [1,67;8,05]	14,07 [4,27;46,34]	0,58 [0,56;0,6]
Gesamt		54	43	79,63%	Gesamt		71	23	32,39%	2,46 [1,71;3,53]	8,16 [3,56;18,67]	0,47 [0,46;0,48]

Historischer Vergleich – therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 2: SOF/RBV vs. PEG/RBV

FUSION und VALENCE vs. historische Studie HALT-C und Scotto 2008

Der historische Vergleich stellt gegenüber: Behandlung über 12 Wochen mit täglich 400 mg Sofosbuvir und gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin vs. der Vergleichstherapie mit Anwendung von 48 Wochen Peginterferon (Dosierung entsprechend Fachinformation) sowie Ribavirin (Dosierung entsprechend Fachinformation).

Die Ergebnisse des historischen Vergleichs (FUSION vs. HALT-C und Scotto 2008) zeigen für therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 2, dass unter der 12-wöchigen Therapie mit SOF/RBV ein höherer Anteil von Patienten SVR24 erreicht als unter der 48-wöchigen Therapie mit PEG/RBV (88,31% vs. 64,3%). Das RR errechnet sich mit 1,34 (95%KI 1,03; 1,74) (Tabelle 4-105).

Betrachtet man zusätzlich die Ergebnisse für die entsprechende Patientengruppe aus der VALENCE-Studie, so bestätigt sich der Trend, denn auch hier ist die Rate der Patienten, die SVR erreichen, mit 90,2% vergleichbar hoch wie in der FUSION-Studie. Allerdings lagen für die VALENCE-Studie zur Zeitpunkt der Dossier-Erstellung nur Ergebnisse zu SVR12 und noch nicht für SVR24 vor (Tabelle 4-105), weshalb sie nicht in den historischen Vergleich einbezogen wurden. Würde man die VALENCE-Studie mit in den historischen Vergleich einbeziehen, dann stiege die Rate der Patienten mit SVR unter SOF/RBV auf 88,3%, was in einem RR von 1,37 und einem etwas engeren 95%KI (1,08; 1,75) resultierte.

Wie bereits diskutiert, ist durch den geringen Anteil von Patienten mit vormaligem Non-Response in den Studien FUSION und VALENCE kein relevantes Verzerrungspotenzial gegenüber den historischen Studien zu erwarten, weil unter der Sofosbuvir-basierten Therapie sich die SVR-Raten bei Patienten mit vorherigem Null-Response kaum von denen mit vorherigem Relaps/Breakthrough unterscheiden (s.o.: Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

In Anbetracht eines 95%KI von 1,03 bis 1,74 beim Vergleich der FUSION- mit den historischen Studien ist die im historischen Vergleich gezeigte Überlegenheit von SOF/RBV knapp. Die Einbeziehung der VALENCE-Studie würde zu einem etwas deutlicheren Ergebnis führen.

Insgesamt sprechen die vorliegenden Ergebnisse für einen Zusatznutzen der 12-wöchigen Therapie mit SOF/RBV bei vorbehandelten Patienten mit CHC durch GT 2 gegenüber der Vergleichstherapie (48 Wochen PEG/RBV).

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Endpunkt SVR aus weiteren Untersuchungen - therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 2 (SOF/RBV vs. PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studienarm	N	n	n (%)	Studie	Studienarm	N	n	n (%)	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
FUSION Gruppe A	SOF+RBV 12 W	36	31	86,11%	HALT-C	Lead-In	31	20	64,52%	1,33 [1;1,79]	3,41 [1,03;11,29]	0,22 [0,19;0,24]
FUSION Gruppe A	SOF+RBV 12 W	36	31	86,11%	Scotto 2008	Gruppe A	6	3	50,00%	1,72 [0,77;3,87]	6,2 [0,97;39,76]	0,36 [0,27;0,45]
FUSION Gruppe A	SOF+RBV 12 W	36	31	86,11%	Scotto 2008	Gruppe B	5	4	80,00%	1,08 [0,68;1,7]	1,55 [0,14;16,85]	0,06 [-0,01;0,13]
Gesamt		36	31	86,11%	Gesamt		42	27	64,29%	1,34 [1,03;1,74]	3,44 [1,11;10,73]	0,22 [0,2;0,24]
VALENCE Gruppe B	SOF+RBV 12 W	41	37	90,24%								

Dargestellt ist für die Studie **FUSION** SVR24 (nur Patienten mit CHC durch GT 2 des Full-Analysis-Set) und für die Studie **VALENCE** SVR12 (nur Patienten mit CHC durch GT 2 des Full-Analysis-Set). Für die historischen Studien sind jeweils die Ergebnisse zu SVR24 für Patienten mit GT 2 der Analysepopulationen dargestellt.

Historischer Vergleich – therapienaive Patienten mit CHC durch GT 3: SOF/RBV vs. PEG/RBV

VALENCE vs. historische Studien Ascione 2010, Ferenci 2008, Foster 2011, Lagging 2008, Manns 2011, ACCELERATE, Mangia 2010 und Nelson 2010

Der historische Vergleich stellt gegenüber die Behandlungen über 24 Wochen mit täglich 400 mg Sofosbuvir und gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin vs. der Vergleichstherapie, also der Anwendung von 24 Wochen Peginterferon (Dosierung entsprechend Fachinformation PEGASYS, Roche Pharma AG, Stand: Oktober 2013 (7)) und PEGINTRON, MSD, Stand: Mai 2013 (8) sowie Ribavirin (Dosierung entsprechend Fachinformation COPEGUS, Roche Pharma AG, Stand: Juli 2012 (6)).

Die Ergebnisse des historischen Vergleichs bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3 zeigen für den Endpunkt SVR, dass unter der 24-wöchigen Therapie mit SOF/RBV der Anteil von Patienten, die SVR erreichen, höher ist als unter einer 24-wöchigen Therapie mit PEG/RBV. Dies zeigt sich konsistent für die Einzelvergleiche der VALENCE-Studie mit den historischen Studien. Die zusammenfassende Betrachtung ergibt für die VALENCE-Studie, dass 93,3% der Patienten SVR erreicht haben (98 von 105 Patienten). In den historischen Studien haben insgesamt nur 725 von 1056 Patienten (68,7%) SVR erreicht. Daraus ergibt sich ein RR von 1,33 mit einem sehr engen 95%KI (1,25; 1,41). (Tabelle 4-106)

Hervorzuheben ist, dass für die VALENCE-Studie zum Zeitpunkt der Dossier-Erstellung nur Ergebnisse zu SVR12 aus dem Interimsbericht vorlagen. Daraus ergeben sich gewisse Unsicherheiten. Allerdings ist die Konkordanz zwischen SVR12 und SVR24 hoch (s. 4.2.5.2). Auch wenn der Anteil von Patienten, die letztlich SVR24 erreichen werden, geringer sein wird als der Anteil der Patienten mit SVR12, wird sich das Ergebnis nicht grundsätzlich ändern. Beispielhaft kann dies an folgender Annahme erläutert werden: Selbst wenn der Anteil von Patienten, die SVR24 erreichen, in der VALENCE-Studie um 5% geringer sein wird als der Anteil von Patienten mit SVR12 (93 von 105 Patienten, 83,8%), würde sich für den historischen Vergleich immer noch ein RR von 1,29 (95%KI 1,19; 1,4) ergeben. Die bisherigen Erfahrungen zeigen jedoch, dass es unwahrscheinlich ist, dass der Anteil der Patienten mit SVR24 um 5% unter der Rate für SVR12 liegt. Vielmehr ist zu erwarten, dass sich die SVR24 von der SVR12-Rate nicht unterscheidet (s. Abschnitt 4.2.5.2).

Gewisse Unsicherheiten ergeben sich daraus, dass für einige der historischen Studien der Anteil der Patienten mit Zirrhose unbekannt ist. Dadurch kann der Vorteil für Sofosbuvir sowohl unter als auch überschätzt sein. Allerdings ist das bisherige Ergebnis der VALENCE-Studie, wonach 93% der Patienten nach der Behandlung virusfrei sind, ein deutliches Signal für einen Vorteil der Behandlung mit Sofosbuvir. Es ist daher von einem Zusatznutzen auszugehen.

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Endpunkt SVR aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 3 (SOF/RBV vs. PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studien-arm	N	n	n (%)	Studie	Studien-arm	N	n	n (%)	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
VALENCE Gruppe D	SOF+RBV 24 W	105	98	93,33%	Ascione 2010	Gruppe B: PEG/RBV	17	12	70,59%	1,32 [0,97;1,8]	5,83 [1,6;21,29]	0,23 [0,2;0,25]
VALENCE Gruppe D	SOF+RBV 24 W	105	98	93,33%	Ferenci 2008	Gruppe A: PEG/RBV	123	83	67,48%	1,38 [1,21;1,58]	6,75 [2,87;15,86]	0,26 [0,25;0,26]
VALENCE Gruppe D	SOF+RBV 24 W	105	98	93,33%	Foster 2011	Gruppe F: PEG/RBV	9	6	66,67%	1,4 [0,88;2,23]	7 [1,44;34,12]	0,27 [0,22;0,32]
VALENCE Gruppe D	SOF+RBV 24 W	105	98	93,33%	Lagging 2008	Gruppe B: PEG/RBV	139	108	77,70%	1,2 [1,08;1,33]	4,02 [1,69;9,54]	0,16 [0,15;0,16]
VALENCE Gruppe D	SOF+RBV 24 W	105	98	93,33%	Manns 2011	Gruppe A: PEG/RBV	192	124	64,58%	1,45 [1,29;1,62]	7,68 [3,38;17,46]	0,29 [0,28;0,29]
VALENCE Gruppe D	SOF+RBV 24 W	105	98	93,33%	ACCELE RATE	Gruppe B: PEG/RBV	369	244	66,12%	1,41 [1,29;1,54]	7,17 [3,23;15,91]	0,27 [0,27;0,27]
VALENCE Gruppe D	SOF+RBV 24 W	105	98	93,33%	Mangia 2010	Gruppe B: PEG/RBV	207	148	71,50%	1,31 [1,18;1,44]	5,58 [2,45;12,72]	0,22 [0,22;0,22]
VALENCE Gruppe D	SOF+RBV 24 W	105	98	93,33%	Nelson 2010	Gruppe A: PEG/RBV	167	134	80,24%	1,16 [1,06;1,27]	3,45 [1,46;8,12]	0,13 [0,13;0,13]
Gesamt		105	98	93,33%	Gesamt		1223	859	70,24%	1,33 [1,25;1,41]	5,93 [2,73;12,9]	0,23 [0,23;0,23]
Dargestellt sind Ergebnisse zu SVR12 für die Studie VALENCE (Full-Analysis-Set) und Ergebnisse zu SVR24 für die historischen Studien (bezogen auf die jeweiligen Analysepopulationen).												

Historischer Vergleich – therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3: SOF/RBV vs. PEG/RBV

VALENCE vs. historische Studie HALT-C und Scotto 2008

Der historische Vergleich stellt gegenüber die Behandlungen über 24 Wochen (VALENCE) mit täglich 400 mg Sofosbuvir und gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin vs. der Vergleichstherapie, nämlich die Anwendung von 48 Wochen Peginterferon (Dosierung entsprechend Fachinformation PEGASYS, Roche Pharma AG, Stand: Oktober 2013 (7) und PEGINTRON, MSD, Stand: Mai 2013 (8) sowie Ribavirin (Dosierung entsprechend Fachinformation COPEGUS, Roche Pharma AG, Stand: Juli 2012 (6)).

Die Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt SVR zeigen, dass die 24-wöchige Therapie mit SOF/RBV bei 112 von 145 (77,2%) der Patienten zum Erreichen von SVR führt, während der Anteil in den historischen Studien zwischen 22,2 und 53,9% lag. Es ergibt sich in der Gesamtbetrachtung ein RR von 1,85 mit einem 95%KI (1,28; 2,65) (Tabelle 4-107).

Folgende mögliche Verzerrungen sind zu diskutieren:

- SVR12 statt SVR24 als Ergebnis aus der VALENCE-Studie: Das hierdurch zu erwartende Verzerrungspotenzial ist gering, da eine hohe Konkordanz zwischen SVR12 und SVR24 besteht (s. 4.2.5.2).
- Anteil der vormaligen Non-Responder: Wie bereits diskutiert, ist durch den geringen Anteil von Patienten mit vormaligem Non-Response in den Studien und FUSION und VALENCE kein relevantes Verzerrungspotenzial gegenüber den historischen Studien zu erwarten, weil unter der Sofosbuvir-basierten Therapie sich die SVR-Raten bei Patienten mit vorherigem Null-Response kaum von denen mit vorherigem Relaps/Breakthrough unterscheiden (s.o.: Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Somit ist insgesamt ein Anteil von 77% der Patienten mit SVR12 in der VALENCE-Studie bei vorbehandelten Patienten mit CHC durch GT 3 als beachtliches Ergebnis anzusehen. Der historische Vergleich spricht für einen Zusatznutzen von SOF/RBV.

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Endpunkt SVR aus weiteren Untersuchungen - therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3 (SOF/RBV vs. PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studien-arm	N	n	n (%)	Studie	Studien-arm	N	n	n (%)	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
VALENCE Gruppe D	SOF+RBV 24 W	145	112	77,24%	HALT-C	Lead-In	26	14	53,85%	1,43 [0,99;2,07]	2,91 [1,23;6,9]	0,23 [0,21;0,26]
VALENCE Gruppe D	SOF+RBV 24 W	145	112	77,24%	Scotto 2008	Gruppe A	8	2	25,00%	3,09 [0,93;10,29]	10,18 [1,96;52,84]	0,52 [0,47;0,57]
VALENCE Gruppe D	SOF+RBV 24 W	145	112	77,24%	Scotto 2008	Gruppe B	9	2	22,22%	3,48 [1,02;11,84]	11,88 [2,35;59,95]	0,55 [0,51;0,59]
Gesamt		145	112	77,24%	Gesamt		43	18	41,86%	1,85 [1,28;2,65]	4,71 [2,3;9,68]	0,35 [0,34;0,37]
Dargestellt sind Ergebnisse zu SVR12 für die Studie VALENCE (Full-Analysis-Set) und Ergebnisse zu SVR24 für HALT-C und Scotto 2008 (jeweils berichtete Analysepopulation).												

Historischer Vergleich – therapienaive Patienten mit CHC durch GT 3: SOF/PEG/RBV vs. PEG/RBV

ELECTRON vs. historische Studien Ascione 2010, Ferenci 2008, Foster 2011, Lagging 2008, Manns 2011, ACCELERATE, Mangia 2010 und Nelson 2010

Der historische Vergleich stellt gegenüber die Behandlungen über 12 Wochen mit täglich 400 mg Sofosbuvir und gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin und einmal wöchentlich 180 µg Peginterferon alfa-2a vs. der Vergleichstherapie, also der Anwendung von 24 Wochen Peginterferon (Dosierung entsprechend Fachinformation PEGASYS, Roche Pharma AG, Stand: Oktober 2013 (7)) sowie Ribavirin (Dosierung entsprechend Fachinformation COPEGUS, Roche Pharma AG, Stand: Juli 2012 (6)).

Die Ergebnisse des historischen Vergleichs bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3 zeigen für den Endpunkt SVR, dass unter der 24-wöchigen Therapie mit SOF/PEG/RBV der Anteil von Patienten, die SVR erreichen, höher ist als unter einer 24-wöchigen Therapie mit PEG/RBV. Dies zeigt sich konsistent für die Einzelvergleiche der Studien ELECTRON mit den historischen Studien. Unter dem Sofosbuvir-basierten Regime haben 100,0% der Patienten SVR erreicht (7 von 7 Patienten). In den historischen Studien haben insgesamt nur 859 von 1223 Patienten (70,2%) SVR erreicht. Daraus ergibt sich ein RR von 1,42 mit einem – selbst bei der sehr geringen Anzahl von Patienten aus der ELECTRON-Studie – sehr engen 95%KI (1,37; 1,43). (Tabelle 4-108)

Gewisse Unsicherheiten ergeben sich daraus, dass für einige der historischen Studien der Anteil der Patienten mit Zirrhose unbekannt ist und in der Studie ELECTRON keine Patienten mit Zirrhose eingeschlossen wurden. Dadurch kann der Vorteil für Sofosbuvir im Hinblick auf Patienten mit Zirrhose überschätzt sein. Vermutlich ist diese mögliche Überschätzung des Effekts jedoch gering, denn wie die Ergebnisse der Studie VALENCE zeigen, in die Zirrhosepatienten eingeschlossen wurden, erreichten von den Patienten mit CHC durch GT 3 insgesamt 93,3% der Patienten SVR12 (siehe Tabelle 4-106).

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Endpunkt SVR aus weiteren Untersuchungen - therapienaive Patienten mit CHC durch GT 3 (SOF/PEG/RBV vs. PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studien-arm	N	n	n (%)	Studie	Studien-arm	N	n	n (%)	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
ELECTRON	Gruppe 4 GT 3	7	7	100,00%	Ascione 2010	Gruppe B: PEG/RBV	17	12	70,59%	1,42 [1,04;1,93]	-	0,29 [0,27;0,32]
ELECTRON	Gruppe 4 GT 3	7	7	100,00%	Ferenci 2008	Gruppe A (GT3)	123	83	67,48%	1,48 [1,31;1,68]	-	0,33 [0,32;0,33]
ELECTRON	Gruppe 4 GT 3	7	7	100,00%	Foster 2011	Gruppe F: PEG/RBV	9	6	66,67%	1,5 [0,95;2,38]	-	0,33 [0,28;0,38]
ELECTRON	Gruppe 4 GT 3	7	7	100,00%	Lagging 2008	Gruppe B: PEG/RBV	139	108	77,70%	1,29 [1,18;1,41]	-	0,22 [0,22;0,23]
ELECTRON	Gruppe 4 GT 3	7	7	100,00%	Manns 2011	Gruppe A: PEG/RBV	192	124	64,58%	1,55 [1,39;1,72]	-	0,35 [0,35;0,36]
ELECTRON	Gruppe 4 GT 3	7	7	100,00%	ACCELE- RATE	Gruppe B: PEG/RBV	369	244	66,12%	1,51 [1,41;1,63]	-	0,34 [0,34;0,34]
ELECTRON	Gruppe 4 GT 3	7	7	100,00%	Mangia 2010	Gruppe B: PEG/RBV	207	148	71,50%	1,4 [1,28;1,52]	-	0,29 [0,28;0,29]
ELECTRON	Gruppe 4 GT 3	7	7	100,00%	Nelson 2010	Gruppe A: PEG/RBV	167	134	80,24%	1,25 [1,16;1,34]	-	0,2 [0,2;0,2]
Gesamt		7	7	100,00%	Gesamt		1223	859	70,24%	1,42 [1,37;1,48]	-	0,3 [0,3;0,3]
Dargestellt sind Ergebnisse zu SVR24 für Patienten mit GT 3 der Studien ELECTRON (Safety-Analysis-Set) und Ergebnisse zu SVR24 für HALT-C und Scotto 2008 (jeweils berichtete Analysepopulation).												

Historischer Vergleich – therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3: SOF/PEG/RBV vs. PEG/RBV

LONESTAR-2 vs. historische Studie HALT-C und Scotto 2008

Der historische Vergleich stellt gegenüber die Behandlungen über 12 Wochen mit täglich 400 mg Sofosbuvir und gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin und einmal wöchentlich 180 µg Peginterferon alfa-2a vs. der Vergleichstherapie, nämlich die Anwendung von 48 Wochen Peginterferon (Dosierung entsprechend Fachinformation PEGASYS, Roche Pharma AG, Stand: Oktober 2013 (7) und PEGINTRON, MSD, Stand: Mai 2013 (8) sowie Ribavirin (Dosierung entsprechend Fachinformation COPEGUS, Roche Pharma AG, Stand: Juli 2012 (6)).

Die Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt SVR zeigen, dass die 12-wöchige Therapie mit SOF/PEG/RBV bei 20 von 24 (83,3%) der Patienten zum Erreichen von SVR12 führt, während der Anteil in den historischen Studien zwischen 22,2 und 53,9% und insgesamt bei 41,9% lag. Es ergibt sich in der Gesamtbetrachtung ein RR von 1,99 mit einem 95%KI (1,34; 2,96) (Tabelle 4-109).

Folgende mögliche Verzerrungen sind zu diskutieren:

- SVR12 statt SVR24 als Ergebnis aus der LONESTAR-2-Studie: Das hierdurch zu erwartende Verzerrungspotenzial ist gering, da eine hohe Konkordanz zwischen SVR12 und SVR24 besteht (s. 4.2.5.2).
- Anteil der vormaligen Non-Responder: Wie bereits diskutiert, ist durch den geringen Anteil von Patienten mit vormaligem Non-Response in der Studie LONESTAR-2 kein relevantes Verzerrungspotenzial gegenüber den historischen Studien zu erwarten, weil sich unter der Sofosbuvir-basierten Therapie die SVR-Raten bei Patienten mit vorherigem Null-Response kaum von denen mit vorherigem Relaps/Breakthrough unterscheiden (s.o.: Verzerrungspotenzial auf Studienebene).
- Anteil der Patienten mit Zirrhose: In der LONESTAR-2-Studie ist der Anteil von Patienten mit Zirrhose mit 55% sehr hoch. In den historischen Studien waren die Anteile von Patienten mit Zirrhose geringer (s. Tabelle 4-91). Daher ist zu erwarten, dass der Effekt von Sofosbuvir unterschätzt wird.

Der historische Vergleich zeigt, dass unter der 12-wöchigen Therapie mit SOF/PEG/RBV die SVR-Rate bei erfolglos vorbehandelten Patienten mit CHC durch GT 3 mit 83,3% etwa doppelt so hoch ist wie unter der 48-wöchigen Gabe von PEG/RBV. Berücksichtigt werden muss zudem, dass in der Studie LONESTAR-2 zu über 55% Patienten mit Zirrhose eingeschlossen waren. Die Zirrhose gilt auch bei CHC durch GT 2,3 als negativer Prädiktor (10). Vor diesem Hintergrund ist der Effekt von SOF/PEG/RBV durchaus als dramatisch anzusehen und ein Indikator für den Zusatznutzen dieses Therapieregimes.

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Endpunkt SVR aus weiteren Untersuchungen - therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3 (SOF/RBV vs. PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studien-arm	N	n	n (%)	Studie	Studien-arm	N	n	n (%)	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
LONESTAR-2	GT 3	24	20	83,33%	HALT-C	Lead In	26	14	53,85%	1,55 [1,04;2,3]	4,29 [1,14;16,07]	0,29 [0,26;0,32]
LONESTAR-2	GT 3	24	20	83,33%	Scotto 2008	Gruppe A	8	2	25,00%	3,33 [0,99;11,22]	15 [2,18;103,04]	0,58 [0,53;0,64]
LONESTAR-2	GT 3	24	20	83,33%	Scotto 2008	Gruppe B	9	2	22,22%	3,75 [1,09;12,9]	17,5 [2,61;117,38]	0,61 [0,56;0,66]
Gesamt		24	20	83,33%	Gesamt		43	18	41,86%	1,99 [1,34;2,96]	6,94 [2,02;23,82]	0,41 [0,39;0,44]
Dargestellt sind Ergebnisse zu SVR12 für Patienten mit GT 3 der Studie LONESTAR-2 und Ergebnisse zu SVR24 für HALT-C und Scotto 2008 (jeweils berichtete Analysepopulation).												

Historischer Vergleich – therapienaive Patienten mit CHC durch GT 4(5,6): SOF/PEG/RBV vs. PEG/RBV

NEUTRINO versus historische Studien Assem 2011, Benhamou 2013, Kamal 2011, Rossignol 2009, Zeuzem 2005

Der historische Vergleich stellt gegenüber: die Behandlungen über 12 Wochen mit täglich 400mg Sofosbuvir und gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin vs. der Vergleichstherapie, also der Anwendung von 48 Wochen Peginterferon (Dosierung entsprechend Fachinformation PEGASYS, Roche Pharma AG, Stand: Oktober 2013 (7) und PEGINTRON, MSD, Stand Mai 2013 (8) sowie Ribavirin (Dosierung entsprechend Fachinformation COPEGUS, Roche Pharma AG, Stand: Juli 2012 (6)).

Die Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt SVR zeigen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 4 für die 12-wöchige Therapie mit SOF/RBV, dass der Anteil von Patienten mit SVR höher liegt. Dies gilt sowohl für die Vergleiche zwischen der NEUTRINO-Studie und den einzelnen historischen Studien als auch für die Gesamtbetrachtung. In der NEUTRINO-Studie erreichten 34 von 35 (97,1%) der Patienten SVR24, in den historischen Studien waren es insgesamt 212 von 371 (57,1%). Daraus ergibt sich ein RR von 1,7 mit einem sehr engen 95%KI (1,53; 1,89) (Tabelle 4-110).

Als möglicher Verzerrungsaspekt ist einerseits die Unsicherheit bzgl. des Anteils von Patienten mit Zirrhose zu berücksichtigen. Der Anteil ist in der NEUTRINO-Studie mit fast 17% relativ hoch, beträgt aber für die Patienten mit Infektion durch GT 4,5,6 nur 6% (2 von 35 Patienten). Für den Großteil der Patienten aus historischen Studien (Assem 2011 und Zeuzem 2005) liegen keine Angaben zum Anteil der Patienten mit Zirrhose vor. Daher kann das Verzerrungspotenzial, das sich aus dem unterschiedlichen Anteil von Zirrhosepatienten ergeben könnte, nicht abschließend beurteilt werden.

Als weiterer Verzerrungsaspekt ist zu erwähnen, dass in der NEUTRINO-Studie Patienten mit CHC durch GT 4,5,6 zusammen betrachtet werden, während in den historischen Studien nur Patienten mit GT 4-Infektion eingeschlossen wurden. Diese Verzerrung ist jedoch vermutlich zu vernachlässigen. In der NEUTRINO-Studie hatten 28 der von den 35 hier insgesamt betrachteten Patienten CHC durch GT 4. Von den 35 Patienten erreichte nur einer den Endpunkt SVR24 nicht. Unter der Annahme, dass dieser eine Patient eine GT 4-Infektion hatte, läge der Anteil von Patienten mit SVR24 bei den GT 4-Patienten immer noch bei 96,4% (27 von 28 Patienten); RR und 95%KI würden sich nur marginal verändern.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse einen Vorteil der Therapie mit SOF/RBV bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 4 gegenüber der Vergleichstherapie.

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Endpunkt SVR aus weiteren Untersuchungen - Patienten mit CHC durch GT 4 (5,6) (SOF/RBV vs. PEG/RBV)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studien-arm	N	n	n (%)	Studie	Studien-arm	N	n	n (%)	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	SOF+PEG+RBV	35	34	97,14%	Assem 2011	Gruppe B: PEG/RBV	100	49	49,00%	1,98 [1,61;2,44]	35,39 [4,66;268,61]	0,48 [0,47;0,49]
NEUTRINO	SOF+PEG+RBV	35	34	97,14%	Benha-mou 2013	Gruppe C: PR	8	5	62,50%	1,55 [0,91;2,67]	20,4 [1,76;236,45]	0,35 [0,29;0,41]
NEUTRINO	SOF+PEG+RBV	35	34	97,14%	Kamal 2011	Gruppe A: PEG/RBV	109	77	70,64%	1,38 [1,2;1,57]	14,13 [1,85;107,68]	0,27 [0,26;0,27]
NEUTRINO	SOF+PEG+RBV	35	34	97,14%	Kamal 2011	Gruppe B: PEG/RBV	108	59	54,63%	1,78 [1,48;2,13]	28,24 [3,73;213,8]	0,43 [0,42;0,43]
NEUTRINO	SOF+PEG+RBV	35	34	97,14%	Rossignol 2009	Gruppe A: PEG/RBV	40	20	50,00%	1,94 [1,42;2,66]	34 [4,24;272,96]	0,47 [0,46;0,49]
NEUTRINO	SOF+PEG+RBV	35	34	97,14%	Zeuzem 2005	STD	6	2	33,33%	2,91 [0,94;9,05]	68 [4,98;928,94]	0,64 [0,56;0,71]
Gesamt		35	34	97,14%	Gesamt		371	212	57,14%	1,7 [1,53;1,89]	25,5 [3,45;188,27]	0,4 [0,4;0,4]
Dargestellt sind für alle Studien Ergebnisse zu SVR24. Analysepopulationen: NEUTRINO (alle behandelten Patienten mit GT 4 (n=28), GT 5 (n=1) GT 6 (n=6), his-torische Studien (jeweilige Analysepopulationen, jeweils nur Patienten mit GT 4).												

Historischer Vergleich – therapienaive Patienten mit CHC durch GT 2 und HIV-Ko-Infektion: SOF/RBV vs. PEG/RBV

PHOTON vs. historische Studien Carrat 2004, Laguno 2004 und Laguno 2009

Der historische Vergleich stellt gegenüber die Behandlungen über 12 Wochen mit täglich 400mg Sofosbuvir und gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin vs. der Vergleichstherapie, nämlich die Anwendung von 48 Wochen Peginterferon (Dosierung entsprechend Fachinformation) sowie Ribavirin (Dosierung entsprechend Fachinformation).

Die Ergebnisse des historischen Vergleichs zeigt Tabelle 4-111; sie werden zunächst zusammenfassend für die Patienten mit CHC durch GT 2,3 dargestellt, obwohl die in der PHOTON-Studie geprüfte Anwendungsdauer nicht der Zulassung für Patienten mit GT 3-Infektion und HIV-Ko-Infektion entspricht. Laut Zulassung sind diese Patienten über 24 Wochen mit SOF/RBV oder über 12 Wochen mit SOF/PEG/RBV zu behandeln.

Die Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt SVR zeigen für therapienaive Patienten mit CHC durch GT 2,3 und einer Ko-Infektion mit HIV, dass unter der 12-wöchigen Interferon-freien Therapie mit SOF/RBV der Anteil der Patienten mit SVR höher ist als in den historischen Studien. Dies gilt für den Einzelvergleich mit den historischen Studien als auch für die Gesamtbetrachtung.

In der PHOTON-Studie erreichten 51 von 68 (75,0%) der GT 2- und GT 3-Patienten SVR12, in den historischen Studien erreichen insgesamt nur 88 von 164 Patienten (53,7%) SVR24. Daraus ergibt sich ein RR von 1,4 (95%KI 1,15; 1,7).

In den historischen Studien werden die Ergebnisse jeweils nur für GT 2,3 zusammengefasst berichtet, denn für die Behandlung mit PEG/RBV ging man davon aus, dass zwischen den Genotypen keine relevanten Unterschiede bestehen. Vergleicht man die SVR-Raten für die Patienten aus der PHOTON-Studie getrennt nach Genotyp und stellt sie der historischen Gesamtbetrachtung gegenüber, dann kommt man zu folgenden Ergebnissen. Die SVR-Rate liegt für Patienten mit CHC durch GT 2 in der PHOTON-Studie bei 88,45%. Das RR beträgt 1,65 (95%KI 1,35; 2,01). Für Patienten mit CHC durch GT 3 liegt die SVR-Rate in der PHOTON-Studie mit 66,67% niedriger als für Patienten mit GT 2-Infektion. Für die Nutzenbetrachtung ist allerdings das Ergebnis für Patienten mit GT 3-Infektion irrelevant, da die 12-wöchige Therapiedauer nicht der Zulassung von Sofosbuvir bei diesem Genotyp entspricht.

Zu erwähnen ist, dass für die PHOTON-Studie zum Zeitpunkt der Dossier-Erstellung nur Ergebnisse zum Endpunkt SVR12 vorlagen. Wegen der Konkordanz zwischen SVR12 und SVR24 (siehe Abschnitt 4.2.5.2) ist jedoch nicht zu erwarten, dass es dadurch zu einer relevanten Verzerrung kommt.

Weitere Verzerrungsaspekte sind nicht zu berücksichtigen.

Aufgrund der höheren SVR-Rate unter SOF/RBV ist aus dem historischen Vergleich ein Zusatznutzen von SOF/RBV bei dieser Patientengruppe insgesamt abzuleiten, insbesondere jedoch für die Patienten mit CHC durch GT 2 und einer HIV-Ko-Infektion.

Tabelle 4-111: Ergebnisse für Endpunkt SVR aus weiteren Untersuchungen – therapienaive Patienten mit CHC durch GT 2,3 und HIV-Ko-Infektion (SOF/RBV 12W vs. PEG/RBV 48W)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Studien-arm	N	n	n (%)	Studie	Studien-arm	N	n	n (%)	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
PHOTON Gruppe 1 GT2/3 naiv	SOF/RBV 12 W	68	51	75,00%	Carrat 2004	Gruppe A: PEG/RBV	80	35	43,75%	1,71 [1,29;2,28]	3,86 [1,91;7,8]	0,31 [0,3;0,32]
PHOTON Gruppe 1 GT2/3 naiv	SOF/RBV 12 W	68	51	75,00%	Laguno 2009	Gruppe B: PEG/RBV	31	22	70,97%	1,06 [0,81;1,38]	1,23 [0,47;3,17]	0,04 [0,02;0,06]
PHOTON Gruppe 1 GT2/3 naiv	SOF/RBV 12 W	68	51	75,00%	Laguno 2009	Gruppe A: PEG/RBV	34	21	61,76%	1,21 [0,9;1,64]	1,86 [0,77;4,49]	0,13 [0,11;0,15]
PHOTON Gruppe 1 GT2/3 naiv	SOF/RBV 12 W	68	51	75,00%	Laguno 2004	Gruppe A+B	19	10	52,63%	1,43 [0,91;2,23]	2,7 [0,94;7,75]	0,22 [0,19;0,25]
Gesamt		68	51	75,00%	Gesamt		164	88	53,66%	1,4 [1,15;1,7]	2,59 [1,38;4,86]	0,21 [0,21;0,22]

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

4.3.2.3.7.2 Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) – 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 4-112: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien des pharmazeutischen Unternehmers	
ATOMIC ELECTRON FUSION/ LONESTAR-2/ NEUTRINO/ P7977-2025/ PHOTON/ QUANTUM VALENCE	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE, die während der Behandlung bis 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten. Anzahl/Anteil Patienten mit SUE, die vom Tag der Einwilligung bis zum Ende der Studie auftraten. UE wurden charakterisiert hinsichtlich ihres Schweregrades, ihrer Relation zur Studienmedikation und der Kosequenz für die weitere Studienteilnahme. Soweit entsprechende Ergebnisse berichtet werden, werden folgende UE betrachtet: - irgendein UE - schwerwiegendes UE - UE mit einer Schwere $\geq$ Grad 3 - UE, das zum Studienabbruch führte - Tod Zudem werden die Zahl und der Anteil der Patienten angegeben, deren UE bzw. SUE als therapiebedingt charakterisiert wurde. Die Kategorisierung der Schwere erfolgte für die Studien des pharmazeutischen Unternehmers entsprechend den Angaben in den jeweiligen Studienprotokollen. Es wurde entweder die DAIDS Version 1.0 (Division of AIDS table for grading the severity of adult and pediatric adverse events (58)) oder die „Gilead Sciences, Inc. (Gilead) Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“ herangezogen. Diese ist im Wesentlichen identisch mit der DAIDS Version 1.0; lediglich für einige Laborparameter wurden geringfügige Anpassungen vorgenommen s. Abschnitt 4.3.1.3.2). Für die historischen Studien liegen in der Regel keine näheren Beschreibungen zur Operationalisierung der UE und verwendeten Skalen vor. Neben der Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse werden einige Ereignisse von besonderem Interesse separat dargestellt, weil bekannt ist, dass sie typischerweise als UE unter der antiviralen Therapie mit PEG/RBV bzw. PEG/RBV/PI auftreten. Von besonderer Bedeutung - weil mit Abstand am häufigsten - sind dabei psychiatrische Ereignisse und die durch Ribavirin bedingte Anämie (10). In den berücksichtigten Studien des pharmazeutischen Unternehmers erfolgte die Kodierung von UE entsprechend dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 15.0. Für die historischen Studien ist die verwendete Kodierung in der Regel nicht bekannt. Betrachtete werden folgende UE von besonderem Interesse (sofern Ergebnisse vorlie-

	gen): • psychiatrische Ereignisse (<i>system organ class psychiatric disorders</i>) • Depression (<i>preferred term depression</i>) • Angst (<i>preferred term anxiety</i>) • Fatigue (<i>preferred term fatigue</i>) • Schlaflosigkeit (<i>preferred term insomnia</i>) • Anämie (<i>preferred term anemia</i>) • Exanthem (<i>preferred term rash</i>) • Infektionen und Parasitenbefall (<i>system organ class infections and infestations</i>)
Historische Vergleichsstudien	
ACCELERATE	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE oder SUE. Keine Angaben zum Zeitraum der Erfassung.
ADVANCE	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE, die während der Behandlung bis 4 Wochen nach der letzten Dosis auftraten.
Ascione 2012	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE oder SUE. Keine Angaben zum Zeitraum der Erfassung.
Benhamou 2013	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE, die während der Behandlung bis 4 Wochen nach der letzten Dosis auftraten. Anschließend wurden nur SUE, die zumindest möglicherweise mit der Therapie in Relation standen, sowie UE mit einem Schweregrad von mindestens 3 erfasst.
Carrat 2004	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE oder SUE. Die Schwere der UE wurde anhand des ANRS (<i>Agence Nationale de Recherches sur le Sida</i>) Systems kategorisiert (1= mild bis 4 = lebensbedrohlich). Keine Angaben zum Zeitraum der Erfassung.
Foster 2011	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE, die während der Behandlung bis 4 Wochen nach der letzten Dosis auftraten. Anschließend wurden nur UE erfasst, die zumindest möglicherweise mit der Therapie in Relation standen, oder einen Schweregrad von mindestens 3 hatten.
JUMP-C	Keine Angaben über den Zeitraum der Erfassung unerwünschter Ergebnisse.
Lagging 2008	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE. Keine Angaben zum Zeitraum der Erfassung.
Laguno 2004	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE und deren Schwere entsprechend der WHO Klassifizierung, die während der Behandlung auftraten.
Laguno 2009	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE und deren Schwere entsprechend der WHO Klassifizierung, die während der Behandlung auftraten.
Marcellin 2011	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE und SUE, die während der Behandlung bis 4 Wochen nach der letzten Dosis auftraten. Inzidenz der SUE, die bis 24 Wochen nach der letzten Dosis auftraten, sofern zumindest möglicherweise mit der Telaprevir-Therapie in Relation gebracht, oder zumindest mit einer Schwere von Grad 3.
Mangia 2010	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE oder SUE. Keine Angaben zum Zeitraum der Erfassung.
Manns 2011	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE oder SUE. Keine Angaben zum Zeitraum der Erfassung.
Marcellin 2011	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE oder SUE. Keine Angaben zum Zeitraum der Erfassung.

Osinusi 2013	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE und SUE während Part 2 der Studie. UE wurden anhand der <i>Division of AIDS toxicity table version 1.0</i> nach Schwere kategorisiert.
PROPEL	Anzahl der Patienten mit UE. Keine Angaben über den Zeitraum der Erfassung unerwünschter Ergebnisse.
Rodriguez 2012	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE oder SUE über den Zeitraum der Behandlungsdauer und Nachbeobachtung.
Rossignol 2009	Anzahl der Patienten mit UE und SUE. Keine Angaben über den Zeitraum der Erfassung der UE. Die Schwere der UE wurden anhand der <i>AIDS Clinical Trials Group toxicity grading scale</i> kategorisiert.
Scotto 2008	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE und deren Schwere entsprechend der WHO Klassifizierung, die während der Behandlung auftraten.
SPRINT-1	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE, die während der Behandlung auftraten.
SPRINT-2	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE, die während der Behandlung bis 4 Wochen nach der letzten Dosis auftraten. Anzahl/Anteil der Patienten mit SUE inklusive Tod, die nach Einschluss in die Studie bis 30 Tage nach Austritt des Patienten aus der Studie auftraten.
Sulkowski 2013a	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE und SUE, die während der Behandlung auftraten.
Sulkowski 2013b	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE und SUE, die während der Behandlung bis 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten. UE wurden anhand der <i>Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, version 1.0.</i> nach Schwere kategorisiert.
Zeuzem 2005	Anzahl/Anteil der Patienten mit UE, die während der Behandlung bis zum Ende der Studienteilnahme auftraten.

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 den Studien des pharmazeutischen Unternehmers werden unerwünschte Ereignisse in immer gleicher Weise über einen definierten Zeitraum erfasst und entsprechend der Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen (siehe entsprechende Studienprotokolle) protokolliert und kodiert. Zwar sind die Studien zum Teil nicht kontrolliert oder nicht verblindet, wodurch das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch zu bewerten wäre; allerdings sind diese Studien nicht als Vergleichsstudien mit einem aktiven Komparator oder eine Placebo-Kontrollgruppe konzipiert, sondern dienen der Betrachtung separater Studienpopulationen (P7977-2025) bzw. dem Vergleich unterschiedlicher Therapieregime bei unterschiedlichen Genotypen (PHOTON). Dementsprechend sollte die Erfassung unerwünschter Ereignisse und deren Bewertung hinsichtlich ihrer Schwere, Dauer und Konsequenz für die Studienteilnahme keiner Verzerrung unterliegen. Alle Daten wurden anhand des Safety-Analysis-Sets ausgewertet, in das alle Patienten eingehen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Demnach ist das Verzerrungspo-

tential für diesen Endpunkt in den Studien des pharmazeutischen Unternehmers als gering zu bewerten.

Generell ist die Berichterstattung der unerwünschten Ereignisse in den Vollpublikationen der historischen Vergleichsstudien unvollständig und entspricht nicht den Standards der Berichterstattung für unerwünschte Ereignisse. In der Regel ist nicht nachvollziehbar, über welchen Zeitraum unerwünschte Ereignisse erfasst wurden und welche Art der Kodierung angewendet wurde. Die Angaben zu Dauer, Schwere, Relation zur Studienmedikation, deren Ausgang und Konsequenz für die weitere Studienteilnahme wird in der Regel nicht oder nur unvollständig berichtet. Zudem werden häufig hohe (bis $\geq 20\%$) Berichtsgrenzen (*cut off*) gewählt. Das macht einen Vergleich unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse mit weniger hoher Inzidenz unmöglich. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus diesen Studien als hoch verzerrt anzusehen.

Angesichts des prinzipiell hohen Verzerrungspotenzials für den Endpunkt UE spielen mögliche Verzerrungsaspekte, die sich aus Unterschieden in den Patientencharakteristika der jeweils betrachteten Studien ergeben könnten, eine untergeordnete Rolle und werden hier nicht weiter diskutiert.

Dennoch liefert die Gesamtheit der historischen Studien einen Überblick über die Sicherheit der Standardintervention in der betrachteten Patientenpopulation und kann durch Gegenüberstellung der Daten Hinweise auf einen möglichen Zusatznutzen der Sofosbuvir-Therapie im Hinblick auf die Sicherheit der Behandlung geben. Es ist außerdem zu berücksichtigen, dass für SUE in klinischen Studien üblicherweise eine einheitliche Definition gilt und dass auch für den Endpunkt Abbruch wegen UE ein relativ geringes Verzerrungspotenzial anzunehmen ist.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung.

Interventionelle Studien des pharmazeutischen Unternehmers einschließlich Studien zur Anwendung Interferon-freier Regime bei Patienten mit CHC durch HCV-GT 2,3 sowie spezielle Patientengruppen (HCC, HIV)

UE, die unter einer Sofosbuvir-basierten Therapie auftreten werden nachfolgend – soweit möglich – in historischen Vergleichen den jeweiligen Vergleichstherapien gegenübergestellt. In den historischen Studien werden häufig UE nur teilweise oder nicht in einer vergleichbaren Gliederung berichtet. Um ein vollständiges Bild zu Sofosbuvir zu geben, werden daher an dieser Stelle die relevanten UE dargestellt, die in den interventionellen, zulassungsrelevanten Studien des pharmazeutischen Unternehmers berichtet wurden.

Im Gegensatz zum Endpunkt SVR lässt sich für den Endpunkt UE für Patienten, für die es derzeit keine Therapieoption gibt, kein direkter Nutzen ableiten. Zwar sind bei diesen Patien-

ten keine therapiebedingten UE zu erwarten, dennoch können gesundheitliche Beeinträchtigungen physischer wie psychischer Art vorliegen, die durch die CHC bedingt sind und die im Rahmen einer Behandlung als UE berichtet würden. Es ist allerdings nicht möglich dies auch nur ansatzweise zu quantifizieren. Die folgende Darstellung ist daher in Bezug auf Patienten ohne aktuelle Therapieoption als Beschreibung der bei einer Therapie zu erwartenden UE zu verstehen. Insgesamt haben sich die Interferon-freien, Sofosbuvir-basierten Regime als sehr gut verträglich erwiesen, was sich vor allem in der geringen Häufigkeit von SUE und Therapieabbrüchen wegen UE äußert.

Dargestellt werden UE aus den folgenden Studien:

- NEUTRINO
- FUSION
- VALENCE
- PHOTON
- P7977-2025

Übersicht zu UE

Für Patienten ohne Komorbidität HIV-Infektion oder HCC lag die UE-Rate zwischen 85,7 und 94,8%. Schwerwiegende UE traten bei 1,2% bis 4,9% der Patienten auf. Die Rate der Patienten, die aufgrund eines UE die Therapie abbrachen war durchgehend gering (0,4% bis 2,4%). (Tabelle 4-113)

Für Patienten mit Komorbidität HIV-Infektion oder HCC lag die Gesamtrate an UE in den einzelnen Studienarmen zwischen 83,8 und 93,0%. SUE traten bei Patienten mit HIV-Ko-Infektion mit einer Häufigkeit von 2,4 bis 7,4% auf. Bei Patienten mit HCC, die auf eine Transplantation warten, war die SUE-Rate 13,1%. Die Abbruchrate wegen UE war über alle Studienarme hinweg mit 1,6 bis 4,4% gering (Tabelle 4-114). Die sehr gute Verträglichkeit einer SOF/RBV-Therapie kann aufgrund der niedrigen UE-bedingten Therapieabbruchraten sogar bei Patienten mit schweren Komorbiditäten bestätigt werden..

Ein Patient der Studie PHOTON beging 9 Tage nach der letzten Dosis Selbstmord. Dieses Ereignis wurde als nicht therapiebedingt eingestuft.

Tabelle 4-113: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen (interventionelle Studien des pU) – Studien bei Patienten ohne Komorbidität HIV-Infektion oder HCC

Studie	NEU-TRINO	FUSION		VALENCE		FUSION/VALENCE
Arm	SOF/PEG/RB V 12W	Gruppe A: SOF/RBV 12W (GT 2,3)	Gruppe B: SOF/RBV 16W (GT 2,3)	Gruppe D: SOF/RBV 24W (GT3)	Gruppe B+C: SOF/RBV 12W (GT 2,3)	Gesamt SOF/RBV 12W (GT 2,3)
Patienten (N)	327	103	98	250	84	187
Patienten mit Ereignis	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
UE insgesamt	310 (94,8)	92 (89,3)	86 (87,8)	228 (91,2)	72 (85,7)	164 (87,7)
Therapiebedingte UE	304 (93,0)	75 (72,8)	75 (76,5)	185 (74,0)	61 (72,6)	136 (72,7)
SUE	4 (1,2)	5 (4,9)	3 (3,1)	10 (4,0)	0	5 (2,7)
Therapiebedingte SUE	2 (0,6)	0	0	1 (0,4)	0	0
UE ≥ Grad 3	48 (14,7)	8 (7,8)	4 (4,1)	17 (6,8)	3 (3,6)	11 (5,9)
Therapiebedingte UE ≥ Grad 3	42 (12,8)	4 (3,9)	2 (2,0)	10 (4,0)	2 (2,4)	12 (6,4)
Todesfälle	0	0	0	0	0	0
Abbruch aufgrund UE	8 (2,4)	1 (1,0)	0	1 (0,4)	1 (1,2)	2 (1,1)
In die Analysen eingeschlossen wurden Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (Safety-Analysis-Set).						

Tabelle 4-114: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen (interventionelle Studien des pU) – Studien bei Patienten mit Komorbidität HIV oder HCC

Studie	PHOTON				P7977-2025
Arm	Gruppe A: SOF/RBV 12W (GT 2,3)	Gruppe B: SOF/RBV 24W (GT 2,3)	Gruppe C: SOF/RBV 24W (GT 1)	Gesamt SOF/RBV 24W (GT 1,2,3)	SOF/RBV bis zu 48W
Patienten (N)	68	41	114	155	61
Patienten mit Ereignis	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
UE insgesamt	57 (83,8)	37 (90,2)	106 (93,0)	143 (92,3)	52 (85,2)
Therapiebedingte UE	41 (60,3)	3 (7,3)	15 (13,2)	18 (11,6)	46 (75,4)
SUE	5 (7,4)	1 (2,4)	8 (7,0)	9 (5,8)	8 (13,1)
Therapiebedingte SUE	0	1 (2,4)	1 (0,9)	2 (1,3)	1 (1,6)
UE ≥ Grad 3	7 (10,3)	3 (7,3)	15 (13,2)	18 (11,6)	8 (13,1)
Therapiebedingte UE ≥ Grad 3	2 (2,9)	2 (4,9)	7 (6,1)	9 (5,8)	2 (3,3)
Todesfälle	1 (1,5)	0	0	0	0
Abbruch aufgrund UE	3 (4,4)	1 (2,4)	3 (2,6)	4 (2,6)	1 (1,6)
In die Analysen eingeschlossen wurden Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (Safety-Analysis-Set).					

UE von besonderem Interesse

Als häufigste UE von besonderem Interesse traten solche UE auf, die mit einer RBV- oder einer RBV/PEG-Kombinations-Therapie assoziiert sind. Dies waren vor allem Fatigue, die bei 22,6% bis 59,3% der Patienten auftrat, gefolgt von psychiatrischen Ereignissen bei 21,5% bis 41,8% der Patienten. Die Rate von Depressionen variierte zwischen 1,2% und 9,5%. Die höchste Rate (9,5%) wurde unter dem Interferon-basierten Regime beobachtet, das in der NEUTRINO-Studie geprüft wurde. Die Häufigkeit einer Anämie lag zwischen 4,1% und 21,1%. Auch diese UE war unter dem Interferon-basierten Regime am häufigsten zur beobachten (Tabelle 4-115).

Bei den Patienten mit Komorbidität HIV-Infektion oder HCC war die häufigste UE von besonderem Interesse ebenfalls Fatigue, deren Rate hier zwischen 36,3% und 46,3% variierte. Am zweithäufigsten trat bei diesen Patienten Schlaflosigkeit auf (8,2% bis 20,6%). Eine Anämie wurde bei 8,8% bis 11,4% der Patienten mit HIV-Ko-Infektion beobachtet und bei 23% der Patienten mit HCC (Tabelle 4-116).

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse – UE von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen (interventionelle Studien des pU) – Studien bei Patienten ohne Komorbidität HIV-Infektion oder HCC

Studie	NEUTRI- NO	FUSION		VALENCE		FUSION/ VALENCE
Arm	SOF/PEG/RB V 12W	Gruppe A: SOF/RBV 12W (GT 2,3)	Gruppe B: SOF/RBV 16W (GT 2,3)	Gruppe D: SOF/RBV 24W (GT3)	Gruppe B+C: SOF/RBV 12W (GT 2,3)	Gesamt SOF/RBV 12W (GT 2,3)
Patienten (N)	327	103	98	250	84	187
Patienten mit Er- eignis	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Psychiatrische UE	134 (41,0)	35 (34,0)	41 (41,8)	97 (38,8)	21 (21,5)	56 (29,9)
Schlaflosigkeit	81 (24,8)	21 (20,4)	28 (28,6)	41 (16,4)	9 (10,7)	30 (16,0)
Angst	26 (8,0)	8 (7,8)	9 (9,2)	13 (5,2)	1 (1,2)	9 (4,8)
Depression	31 (9,5)	6 (5,8)	6 (6,1)	10 (4,0)	1 (1,2)	7 (3,7)
Fatigue	194 (59,3)	46 (44,7)	46 (46,9)	75 (30,0)	19 (22,6)	65 (34,3)
Anämie	69 (21,1)	11 (10,7)	4 (4,1)	16 (6,4)	6 (7,1)	17 (9,2)
Exanthem (<i>rash</i>)	60 (18,3)	7 (6,8)	12 (12,2)	23 (9,2)	1 (1,2)	8 (4,3)
Infektionen und Parasitenbefall	86 (26,3)	4 (3,9)	23 (23,5)	92 (36,8)	24 (28,6)	28 (15,0)
In die Analysen eingeschlossen wurden Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (Safety-Analysis-Set).						

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse – UE von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen (interventionelle Studien des pU) – Studien bei Patienten mit Komorbidität HIV-Infektion oder HCC

Studie	PHOTON				P7977-2025
Arm	Gruppe A: SOF/RBV 12W (GT 2,3)	Gruppe B: SOF/RBV 24W (GT 2,3)	Gruppe C: SOF/RBV 24W (GT 1)	Gesamt SOF/RBV 24W (GT 1,2,3)	SOF/RBV bis zu 48W
Patienten (N)	68	41	114	155	61
Patienten mit Ereignis	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Psychiatrische UE	6 (8,8)	3 (7,3)	13 (11,4)	16 (10,3)	10 (16,4)
Schlaflosigkeit	14 (20,6)	8 (19,5)	15 (13,2)	23 (14,8)	5 (8,2)
Angst	2 (2,9)	0	8 (7,0)	8 (5,2)	1 (1,6)
Depression	6 (8,8)	1 (2,4)	8 (7,0)	9 (5,8)	2 (3,3)
Fatigue	24 (35,3)	19 (46,3)	41 (36,0)	60 (38,7)	22 (36,1)
Anämie	6 (8,8)	3 (7,3)	13 (11,4)	16 (10,3)	14 (23,0)
Exanthem (rash)	3 (4,4)	4 (9,8)	7 (6,1)	11 (7,1)	9 (14,8)
Infektionen und Parasitenbefall	1 (1,5)	1 (2,4)	3 (2,6)	4 (2,6)	11 (18,0)
In die Analysen eingeschlossen wurden Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (Safety-Analysis-Set).					

Interventionelle Studien zur Anwendung Interferon-freier Regime bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 1

Ergebnisse zu UE unter der Anwendung einer 24-wöchigen Therapie von SOF/RBV bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 1 zeigt Tabelle 4-117.

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Studien zur Anwendung Interferon-freier Regime bei therapie-naiven Patienten mit CHC durch GT 1

Studie	QUANTUM		Osinusi 2013				Gesamt	
Arm	Gruppe G		Part 1: Gruppe 1		Part 2: Gruppe A		SOF/RBV 24W	
Patienten in Analyse (N)	25		10		25		25 bzw. 60	
Patienten mit Ereignis	n	%	n	%	n	%	n	%
UE insgesamt	22	88	9	90	23	92	54	90
Therapiebedingte UE	21	84	9	90	20	80	50	83,3
SUE	2	8	0	0	0	0	2	3,3
Therapiebedingte SUE	0	0	0	0	0	0	0	0
UE ≥ Grad 3	2	8	1	10	1	4	4	6,7
Therapiebedingte UE ≥ Grad 3	0	0	1	10	0	0	1	1,7
Todesfälle	0	0	0	0	0	0	0	0
Abbruch aufgrund UE	0	0	0	0	0	0	0	0
Psychiatrische UE	8	32	k.A.		k.A.		8	32
Schlaflosigkeit	6	24	k.A.		k.A.		6	24
Angst	2	8	k.A.		k.A.		2	8
Depression	0	0	k.A.		k.A.		0	0
Fatigue	6	24	4	40	4	16	14	23,3
Anämie	3	12	4	40	8	32	15	25
Exanthem (rash)	4	16	k.A.		k.A.		4	16
Infektionen und Parasitenbefall	14	56	k.A.		k.A.		14	56

In der Studie QUANTUM traten UE insgesamt bei 88% der Patienten auf, für Osinusi 2013 bei 92 bzw. 90%. Die Rate insgesamt errechnet sich daraus mit 90%. Schwerwiegende UE wurden für 2 von 25 (84%) der Patienten in der QUANTUM-Studie registriert, in der Studie Osinusi 2013 bei keinem der Patienten; insgesamt ergibt sich daraus eine Rate von 3,3%. In beiden Studien wurde von keinem Patienten die Einnahme wegen UE abgebrochen und es gab keine Todesfälle.

In Bezug auf UE von besonderem Interesse finden sich in der Studie Osinusi 2013 nur Angaben zu Fatigue und Anämie. Fatigue wurde für 8 von 35 der Patienten in dieser Studie und 24% (6 von 25) der Patienten in der QUANTUM-Studie angegeben, insgesamt also 23,3% der Patienten. Anämie trat bei 12% (3 von 25) in der QUANTUM-Studie auf und bei 12 von 35 (34,3%) in der Studie Osinusi 2013, woraus sich eine Gesamtrate von 25% errechnet.

In der Studie QUANTUM wurde für 32% der Patienten psychiatrische UE angegeben, es trat jedoch kein Fall von Depression auf.

Insbesondere, weil es in beiden Studien nicht zu schwerwiegenden UE und zu keinem Abbruch wegen UE kam, ist das UE-Profil des Therapieregimes als günstig einzustufen.

Zusammenfassung der Ergebnisse zur Anwendung von 24 Wochen SOF/RBV

Tabelle 4-118 fasst die Ergebnisse für eine Anwendung von täglich 400 mg und gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin über eine Dauer von 24 Wochen zusammen. Die UE-Rate lag insgesamt bei 91,0%. SUE traten bei 3,9% der Patienten auf und insgesamt 0,3% waren therapiebedingte SUE. Es kam zu keinem Todesfall und lediglich 0,3% der Patienten brachen die Therapie wegen UE ab. Unter den UE von besonderem Interesse waren psychiatrische Ereignisse am häufigsten, doch nur bei 3,6% der Patienten trat eine Depression auf. Eine Anämie wurde für 10% der Patienten berichtet. Die Häufigkeit dieser UE entspricht der, die man für Ribavirin-assoziierte UE erwarten würde.

Tabelle 4-118: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse – Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Studien VALENCE, QUANTUM und Osinusi 2013 zur Anwendung des 24-wöchigen Interferon-freien Regimes aus SOF/RBV

Endpunkt	VALENCE 24W (GT3)		QUANTUM Gruppe G (GT 1)		Osinusi 2013 Part 1: Gruppe 1 (GT 1)		Osinusi 2013 Part 2: Gruppe A (GT 1)		Gesamt		
	N	n	N	n	N	n	N	n	N	n	n (%)
UE insgesamt	250	228	25	22	10	9	25	23	310	282	91
Therapiebedingte UE	250	185	25	21	10	9	25	20	310	235	75,8
SUE	250	10	25	2	10	0	25	0	310	12	3,9
Therapiebedingte SUE	250	1	25	0	10	0	25	0	310	1	0,3
UE ≥ Grad 3	250	17	25	2	10	1	25	1	310	21	6,8
Therapiebedingte UE ≥ Grad 3	250	10	25	0	10	1	25	0	310	11	3,5
Todesfälle	250	0	25	0	10	0	25	0	310	0	0
Abbruch aufgrund UE	250	1	25	0	10	0	25	0	310	1	0,3
Psychiatrische UE	250	97	25	8	k.A.		k.A.	0	275	105	38,2
Schlaflosigkeit	250	41	25	6	k.A.		k.A.	0	275	47	17,1
Angst	250	13	25	2	k.A.		k.A.	0	275	15	5,5
Depression	250	10	25	0	k.A.		k.A.	0	275	10	3,6
Fatigue	250	75	25	6	10	4	25	4	310	89	28,7
Anämie	250	16	25	3	10	4	25	8	310	31	10
Exanthem (<i>rash</i>)	250	23	25	4	k.A.		k.A.		275	27	9,8
Infektionen und Parasitenbefall	250	92	25	14	k.A.		k.A.		275	106	38,5

Historische Vergleiche

In Bezug das Auftreten von UE ist zu erwarten, dass der HCV-Genotyp, der der CHC zugrunde liegt, oder der Status der Vorbehandlung keinen Einfluss auf die Art und Häufigkeit von UE haben. Daher könnten UE auch zusammengefasst dargestellt werden. Die zu vergleichenden Therapieregime unterscheiden sich jedoch nach HCV-Genotyp, so dass eine insgesamt zusammenfassende Betrachtung der UE nicht möglich ist. Für Patienten mit einer HIV-Ko-Infektion muss zudem die Betrachtung getrennt von Patienten ohne diese Komorbidität erfolgen, weil insbesondere durch die antiretrovirale Therapie ein anderes UE-Profil nicht auszuschließen ist. Auch für Patienten mit Zirrhose ist nicht auszuschließen, dass sie aufgrund der möglicherweise eingeschränkten Leberfunktion empfindlicher reagieren und bestimmte UE bei ihnen häufiger oder mit höherem Schweregrad auftreten. Allerdings sind in den historischen Studien Daten zu UE nicht getrennt nach Zirrhosestatus ausgewiesen, so dass dieser Aspekt bei den historischen Vergleichen nicht berücksichtigt werden konnte.

Es ist zu betonen, dass dennoch in Bezug auf UE der Vergleich unterschiedlicher Therapieregime im Vordergrund steht. Durch die historischen Vergleiche soll geprüft werden, welche UE wie häufig unter den jeweils verglichenen Therapieregimen auftraten. Es wurden jeweils die Studien berücksichtigt, die in den historischen Vergleichen auch zum Endpunkt SVR für die entsprechenden Populationen berücksichtigt wurden.

Historischer Vergleich – SOF/PEG/RBV 12Wochen vs. TVR/PEG/RBV Response-gesteuert (Therapieregime zugelassen für therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1)

NEUTRINO und ATOMIC vs. historische Studien ADVANCE und Marcellin 2011

Der historische Vergleich stellt gegenüber die Behandlung über 12 Wochen (ATOMIC und NEUTRINO) mit täglich 400 mg Sofosbuvir und gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin sowie zusätzlich einmal wöchentlich 180 µg Peginterferon alfa-2a vs. der Vergleichstherapie, also der Triple-Therapie aus PI/PEG/RBV. Es konnten nur Studien mit einer Telaprevir-basierten Therapie berücksichtigt werden. Nur in diesen erhielten die Patienten eine Kombination aus TVR/PEG/RBV mit einer Dosierung entsprechend Fachinformation. Die verglichenen Therapieregime sind zugelassen zur Behandlung von Patienten mit CHC durch GT 1.

Die Ergebnisse zu den verschiedenen UE-Endpunkten für historische Vergleiche bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT1 werden detailliert in Tabelle 4-119 bis Tabelle 4-130 dargestellt.

Die Ergebnisse – bezogen jeweils auf die Gesamtbetrachtung des historischen Vergleichs - werden im Folgenden kurz zusammengefasst:

Die Rate von **UE insgesamt** unterscheiden sich zwischen den Therapieregimen nicht. Sie traten unter SOF/PRG/RBV bei 95,3% der Patienten auf, unter TVR/PEG/RBV bei 99,4%. Daraus ergibt sich ein RR von 0,96 (95%KI 0,94; 0,98).

SUE traten unter SOF/PEG/RBV mit 1,58% der Patienten erheblich seltener auf als unter TVR/PEG/RBV mit 10,11% betroffenen Patienten. Das RR liegt bei 0,16 (95%KI 0,07; 0,36).

Auch die Rate von **Therapieabbrüchen wegen UE** war unter SOF/PEG/RBV mit 2,9% erheblich geringer als unter TVR/PEG/RBV mit 9,4%. Das RR liegt bei 0,31 (95%KI 0,16; 0,59).

Todesfälle traten unter SOF/PEG/RBV nicht auf; in den historischen Studien wurde über 2 Todesfälle berichtet (0,38%).

Psychiatrische UE waren unter SOF/PEG/RBV seltener (40,9%) als unter TVR/PEG/RBV (57,3%). Daraus ergibt sich ein RR von 0,71 (95%KI 0,62; 0,82).

Schlaflosigkeit war unter beiden Therapieregimen mit einer Rate von 24,5% (SOF/PEG/RBV) bzw. 24,8% (TVR/PEG/RBV) gleich häufig, wie auch das RR von 0,99 (95%KI 0,72; 1,36) anzeigt.

Depression trat unter SOF/PEG/RBV bei 9,2% der Patienten und damit nur halb so häufig wie unter TVR/PEG/RBV mit 18,1% betroffenen Patienten auf. Das RR liegt bei 0,51 (95%KI 0,35; 0,73).

In Bezug auf das UE **Angst** war zwischen den Therapieregimen kein Unterschied zu erkennen. Unter SOF/PEG/RBV lag die Rate bei 7,9%, unter TVR/PEG/RBV bei 9,6%. Das RR liegt bei 0,82 (95%KI 0,52; 1,31).

Auch das UE **Fatigue** trat vergleichbar häufig auf, nämlich bei 57,3% der Patienten unter SOF/PEG/RBV und 51,2% der Patienten unter TVR/PEG/RBV. Daraus ergibt sich das RR von 1,12 (95%KI 0,99; 1,26).

Eine **Anämie** trat unter SOF/PEG/RBV bei 20,1% der Patienten, unter TVR/PEG/RBV bei 39,1% der Patienten auf. Die Rate dieses UE war damit unter SOF/PEG/RBV nur halb so hoch wie unter TVR/PEG/RBV, woraus ein RR von 0,51 mit einem engen 95%KI (0,41; 0,64) resultiert.

Exantheme waren unter SOF/PEG/RBV ebenfalls nur etwa halb so häufig wie unter TVR/PEG/RBV (17,7 vs. 44,1 der Patienten). Das RR errechnete sich mit 0,4 und einem ebenfalls engen 95%KI (0,32; 0,51).

Im Hinblick auf die Häufigkeit von **Infektionen und Parasitenbefall** fielen zwischen den Therapieregimen keine Unterschiede auf. Die Rate lag unter SOF/PEG/RBV bei 24,2%, unter TVR/PEG/RBV bei 28,4%. Das RR von 0,85 mit dem 95%KI (0,68; 1,07) bestätigt dies.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse des historischen Vergleichs zum Endpunkt UEs einen Vorteil für die 12-wöchige Kombinationstherapie mit SOF/PEG/RBV im Vergleich zur Response-gesteuerten Triple-Therapie TVR/PEG/RBV bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 1. Trotz des hohen Verzerrungspotenzials, das durch die Methodik des historischen Vergleichs bedingt ist, lässt sich ein Vorteil für SOF/PEG/RBV ableiten, denn der Vorteil von

Sofosbuvir zeigt sich insbesondere auch in solchen UE, für die das Verzerrungspotenzial als gering anzusehen ist (SUE, Abbrüche wegen UE), weil die Operationalisierung dieser UE international einheitlich ist. Das Ausmaß des Vorteils von Sofosbuvir gerade bei diesen UE kann durchaus als dramatisch beschrieben werden. Als weiterer möglicher Verzerrungsaspekt ist der unterschiedliche Anteil von Patienten mit Zirrhose zu nennen, der in der NEUTRINO-Studie mit 16,7% am höchsten war, in den historischen Studien jedoch erheblich niedriger lag. Dadurch ist jedoch eher eine Unterschätzung des Vorteils von Sofosbuvir zu erwarten.

In Bezug auf UE ist für SOF/PEG/RBV im Vergleich zur Response-gesteuerten Anwendung von TVR/PEG/RBV aus dem historischen Vergleich ein Vorteil von Sofosbuvir abzuleiten. Dies betrifft vor allem SUE und Therapieabbrüche wegen UE, aber auch psychiatrische UE, Depression und Anämie.

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. TVR/PEG/RBV Response-gesteuert (Therapieregime zugelassen für therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	310	94,80%	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	361	99,45%	0,95 [0,93;0,98]	0,1 [0,02;0,44]	-0,05 [-0,05;-0,05]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	310	94,80%	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	40	100,00%	0,95 [0,92;0,97]	-	-0,05 [-0,05;-0,05]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	310	94,80%	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	41	97,62%	0,97 [0,92;1,02]	0,44 [0,06;3,43]	-0,03 [-0,03;-0,03]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	310	94,80%	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	40	100,00%	0,95 [0,92;0,97]	-	-0,05 [-0,05;-0,05]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	310	94,80%	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	39	100,00%	0,95 [0,92;0,97]	-	-0,05 [-0,05;-0,05]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	51	98,08%	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	361	99,45%	0,99 [0,95;1,03]	0,28 [0,03;3,17]	-0,01 [-0,01;-0,01]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	51	98,08%	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	40	100,00%	0,98 [0,94;1,02]	-	-0,02 [-0,02;-0,02]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	51	98,08%	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	41	97,62%	1 [0,95;1,07]	1,24 [0,08;20,5]	0 [0;0,01]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	51	98,08%	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	40	100,00%	0,98 [0,94;1,02]	-	-0,02 [-0,02;-0,02]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	51	98,08%	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	39	100,00%	0,98 [0,94;1,02]	-	-0,02 [-0,02;-0,02]
Gesamt		379	361	95,25%	Gesamt		524	521	99,43%	0,96 [0,94;0,98]	0,12 [0,03;0,39]	-0,04 [0,04;-0,04]

Tabelle 4-120: Ergebnisse für Endpunkt SUE aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. TVR/PEG/RBV Response-gesteuert (Therapieregime zugelassen für therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	4	1,22%	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	33	9,09%	0,13 [0,05;0,38]	0,12 [0,04;0,35]	-0,08 [-0,08;-0,08]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	4	1,22%	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	8	20,00%	0,06 [0,02;0,19]	0,05 [0,01;0,17]	-0,19 [-0,2;-0,18]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	4	1,22%	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	2	4,76%	0,26 [0,05;1,36]	0,25 [0,04;1,4]	-0,04 [-0,04;-0,03]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	4	1,22%	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	6	15,00%	0,08 [0,02;0,28]	0,07 [0,02;0,26]	-0,14 [-0,14;-0,13]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	4	1,22%	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	4	10,26%	0,12 [0,03;0,46]	0,11 [0,03;0,45]	-0,09 [-0,1;-0,09]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	2	3,85%	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	33	9,09%	0,42 [0,1;1,71]	0,4 [0,09;1,72]	-0,05 [-0,05;-0,05]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	2	3,85%	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	8	20,00%	0,19 [0,04;0,86]	0,16 [0,03;0,8]	-0,16 [-0,17;-0,15]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	2	3,85%	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	2	4,76%	0,81 [0,12;5,49]	0,8 [0,11;5,93]	-0,01 [-0,01;-0,01]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	2	3,85%	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	6	15,00%	0,26 [0,05;1,2]	0,23 [0,04;1,19]	-0,11 [-0,12;-0,1]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	2	3,85%	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	4	10,26%	0,38 [0,07;1,94]	0,35 [0,06;2,02]	-0,06 [-0,07;-0,06]
Gesamt		379	6	1,58%	Gesamt		524	53	10,11%	0,16 [0,07;0,36]	0,14 [0,06;0,34]	-0,09 [-0,09;-0,08]

Tabelle 4-121: Ergebnisse für Endpunkt Abbruch aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. TVR/PEG/RBV Response-gesteuert (Therapieregime zugelassen für therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	8	2,45%	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	36	9,92%	0,25 [0,12;0,52]	0,23 [0,1;0,5]	-0,07 [-0,08;-0,07]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	8	2,45%	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	3	7,50%	0,33 [0,09;1,18]	0,31 [0,08;1,22]	-0,05 [-0,05;-0,05]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	8	2,45%	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	2	4,76%	0,51 [0,11;2,34]	0,5 [0,1;2,44]	-0,02 [-0,03;-0,02]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	8	2,45%	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	4	10,00%	0,24 [0,08;0,78]	0,23 [0,06;0,79]	-0,08 [-0,08;-0,07]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	8	2,45%	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	4	10,26%	0,24 [0,08;0,76]	0,22 [0,06;0,77]	-0,08 [-0,08;-0,07]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	3	5,77%	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	36	9,92%	0,58 [0,19;1,82]	0,56 [0,16;1,88]	-0,04 [-0,04;-0,04]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	3	5,77%	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	3	7,50%	0,77 [0,16;3,61]	0,76 [0,14;3,96]	-0,02 [-0,02;-0,01]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	3	5,77%	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	2	4,76%	1,21 [0,21;6,92]	1,22 [0,19;7,69]	0,01 [0,01;0,01]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	3	5,77%	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	4	10,00%	0,58 [0,14;2,43]	0,55 [0,12;2,62]	-0,04 [-0,05;-0,04]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	3	5,77%	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	4	10,26%	0,56 [0,13;2,37]	0,54 [0,11;2,55]	-0,04 [-0,05;-0,04]
Gesamt		379	11	2,90%	Gesamt		524	49	9,35%	0,31 [0,16;0,59]	0,29 [0,15;0,57]	-0,06 [-0,06;-0,06]

Tabelle 4-122: Ergebnisse für Endpunkt Tod aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. TVR/PEG/RBV Response-gesteuert (Therapieregime zugelassen für therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	0	0,00%	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	2	0,55%	-	-	-0,01 [-0,01;-0,01]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	0	0,00%	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	0	0,00%	-	-	0 [0;0]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	0	0,00%	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	0	0,00%	-	-	0 [0;0]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	0	0,00%	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	0	0,00%	-	-	0 [0;0]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	0	0,00%	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	0	0,00%	-	-	0 [0;0]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	0	0,00%	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	2	0,55%	-	-	-0,01 [-0,01;-0,01]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	0	0,00%	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	0	0,00%	-	-	0 [0;0]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	0	0,00%	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	0	0,00%	-	-	0 [0;0]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	0	0,00%	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	0	0,00%	-	-	0 [0;0]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	0	0,00%	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	0	0,00%	-	-	0 [0;0]
Gesamt		379	0	0,00%	Gesamt		524	2	0,38%	-	-	0 [0;0]

Tabelle 4-123: Ergebnisse für Endpunkt psychiatrische Ereignisse aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. TVR/PEG/RBV Response-gesteuert (Therapieregime zugelassen für therapie-naive Patienten mit CHC durch GT 1)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	133	40,67%	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	218	60%	0,68 [0,58;0,79]	0,46 [0,34;0,62]	-0,19 [-0,2;-0,19]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	133	40,67%	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	19	48%	0,86 [0,6;1,22]	0,76 [0,39;1,46]	-0,07 [-0,08;-0,05]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	133	40,67%	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	20	48%	0,85 [0,61;1,2]	0,75 [0,4;1,44]	-0,07 [-0,08;-0,06]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	133	40,67%	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	18	45%	0,9 [0,63;1,3]	0,84 [0,43;1,62]	-0,04 [-0,06;-0,03]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	133	40,67%	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	25	64%	0,63 [0,48;0,83]	0,38 [0,19;0,77]	-0,23 [-0,25;-0,22]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	22	42,31%	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	218	60%	0,7 [0,51;0,98]	0,49 [0,27;0,88]	-0,18 [-0,19;-0,17]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	22	42,31%	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	19	48%	0,89 [0,57;1,4]	0,81 [0,35;1,86]	-0,05 [-0,07;-0,03]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	22	42,31%	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	20	48%	0,89 [0,57;1,39]	0,81 [0,36;1,83]	-0,05 [-0,07;-0,03]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	22	42,31%	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	18	45%	0,94 [0,59;1,5]	0,9 [0,39;2,06]	-0,03 [-0,05;-0,01]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	22	42,31%	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	25	64%	0,66 [0,44;0,98]	0,41 [0,17;0,97]	-0,22 [-0,24;-0,2]
Gesamt		379	155	40,90%	Gesamt		524	300	57,25%	0,71 [0,62;0,82]	0,52 0,4;0,68]	-0,16 [-0,17;-0,16]

Tabelle 4-124: Ergebnisse für Endpunkt Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. TVR/PEG/RBV Response-gesteuert (Therapieregime zugelassen für therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	81	24,77%	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	9	22,50%	1,1 [0,6;2,02]	1,13 [0,52;2,48]	0,02 [0,01;0,03]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	81	24,77%	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	11	26,19%	0,95 [0,55;1,63]	0,93 [0,45;1,93]	-0,01 [-0,02;0]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	81	24,77%	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	8	20,00%	1,24 [0,65;2,37]	1,32 [0,58;2,97]	0,05 [0,04;0,06]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	81	24,77%	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	12	30,77%	0,81 [0,48;1,34]	0,74 [0,36;1,53]	-0,06 [-0,07;-0,05]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	12	23,08%	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	9	22,50%	1,03 [0,48;2,19]	1,03 [0,39;2,76]	0,01 [-0,01;0,02]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	12	23,08%	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	11	26,19%	0,88 [0,43;1,79]	0,85 [0,33;2,17]	-0,03 [-0,05;-0,02]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	12	23,08%	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	8	20,00%	1,15 [0,52;2,55]	1,2 [0,44;3,29]	0,03 [0,02;0,05]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	12	23,08%	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	12	30,77%	0,75 [0,38;1,49]	0,68 [0,26;1,72]	-0,08 [-0,09;-0,06]
Gesamt		379	93	24,54%	Gesamt		161	40	24,84%	0,99 [0,72;1,36]	0,98 [0,64;1,51]	0 [-0,01;0]

Tabelle 4-125: Ergebnisse für Endpunkt Depression aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. TVR/PEG/RBV Response-gesteuert (Therapieregime zugelassen für therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	31	9,48%	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	66	18,18%	0,52 [0,35;0,78]	0,47 [0,3;0,74]	-0,09 [-0,09;-0,09]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	31	9,48%	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	7	17,50%	0,54 [0,26;1,15]	0,49 [0,2;1,21]	-0,08 [-0,09;-0,07]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	31	9,48%	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	9	21,43%	0,44 [0,23;0,86]	0,38 [0,17;0,88]	-0,12 [-0,13;-0,11]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	31	9,48%	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	4	10,00%	0,95 [0,35;2,55]	0,94 [0,31;2,82]	-0,01 [-0,01;0]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	31	9,48%	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	9	23,08%	0,41 [0,21;0,8]	0,35 [0,15;0,8]	-0,14 [-0,15;-0,13]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	4	7,69%	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	66	18,18%	0,42 [0,16;1,11]	0,38 [0,13;1,08]	-0,1 [-0,11;-0,1]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	4	7,69%	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	7	17,50%	0,44 [0,14;1,4]	0,39 [0,11;1,45]	-0,1 [-0,11;-0,09]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	4	7,69%	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	9	21,43%	0,36 [0,12;1,08]	0,31 [0,09;1,08]	-0,14 [-0,15;-0,13]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	4	7,69%	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	4	10,00%	0,77 [0,2;2,89]	0,75 [0,18;3,2]	-0,02 [-0,03;-0,02]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	4	7,69%	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	9	23,08%	0,33 [0,11;1]	0,28 [0,08;0,98]	-0,15 [-0,17;-0,14]
Gesamt		379	35	9,23%	Gesamt		524	95	18,13%	0,51 [0,35;0,73]	0,46 [0,3;0,69]	-0,09 [-0,09;-0,09]

Tabelle 4-126: Ergebnisse für Endpunkt Angst aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. TVR/PEG/RBV Response-gesteuert (Therapieregime zugelassen für therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	26	7,95%	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	35	9,64%	0,82 [0,51;1,34]	0,81 [0,48;1,38]	-0,02 [-0,02;-0,02]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	4	7,69%	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	35	9,64%	0,8 [0,3;2,15]	0,78 [0,27;2,29]	-0,02 [-0,02;-0,02]
Gesamt		379	30	7,92%	Gesamt		363	35	9,64%	0,82 [0,52;1,31]	0,81 [0,48;1,34]	-0,02 [-0,02;-0,02]

Tabelle 4-127: Ergebnisse für Endpunkt Fatigue aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. TVR/PEG/RBV Response-gesteuert (Therapieregime zugelassen für therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	192	58,72%	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	207	57,02%	1,03 [0,91;1,17]	1,07 [0,79;1,45]	0,02 [0,01;0,02]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	192	58,72%	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	15	37,50%	1,57 [1,04;2,36]	2,37 [1,2;4,66]	0,21 [0,2;0,23]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	192	58,72%	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	15	35,71%	1,64 [1,08;2,49]	2,56 [1,31;5]	0,23 [0,22;0,24]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	192	58,72%	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	16	40,00%	1,47 [0,99;2,17]	2,13 [1,09;4,17]	0,19 [0,17;0,2]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	192	58,72%	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	15	38,46%	1,53 [1,02;2,29]	2,28 [1,15;4,5]	0,2 [0,19;0,22]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	25	48,08%	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	207	57,02%	0,84 [0,63;1,13]	0,7 [0,39;1,25]	-0,09 [-0,1;-0,08]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	25	48,08%	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	15	37,50%	1,28 [0,79;2,09]	1,54 [0,67;3,57]	0,11 [0,08;0,13]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	25	48,08%	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	15	35,71%	1,35 [0,82;2,21]	1,67 [0,72;3,83]	0,12 [0,1;0,14]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	25	48,08%	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	16	40,00%	1,2 [0,75;1,93]	1,3 [0,6;3,2]	0,08 [0,06;0,1]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	25	48,08%	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	15	38,46%	1,25 [0,77;2,03]	1,48 [0,64;3,44]	0,1 [0,07;0,12]
Gesamt		379	217	57,26%	Gesamt		524	268	51,15%	1,12 [0,99;1,26]	1,28 [0,98;1,67]	0,06 [0,06;0,06]

Tabelle 4-128: Ergebnisse für Endpunkt Anämie aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. TVR/PEG/RBV Response-gesteuert (Therapieregime zugelassen für therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	69	21,10%	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	135	37,19%	0,57 [0,44;0,73]	0,45 [0,32;0,63]	-0,16 [-0,16;-0,16]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	69	21,10%	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	18	45,00%	0,47 [0,31;0,7]	0,33 [0,17;0,64]	-0,24 [-0,25;-0,23]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	69	21,10%	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	14	33,33%	0,63 [0,39;1,02]	0,53 [0,27;1,07]	-0,12 [-0,13;-0,11]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	69	21,10%	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	18	45,00%	0,47 [0,31;0,7]	0,33 [0,17;0,64]	-0,24 [-0,25;-0,23]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	69	21,10%	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	20	51,28%	0,41 [0,28;0,6]	0,25 [0,13;0,5]	-0,3 [-0,32;-0,29]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	7	13,46%	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	135	37,19%	0,36 [0,18;0,73]	0,26 [0,12;0,6]	-0,24 [-0,24;-0,23]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	7	13,46%	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	18	45,00%	0,3 [0,14;0,65]	0,19 [0,07;0,52]	-0,32 [-0,33;-0,3]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	7	13,46%	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	14	33,33%	0,4 [0,18;0,91]	0,31 [0,11;0,87]	-0,2 [-0,21;-0,18]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	7	13,46%	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	18	45,00%	0,3 [0,14;0,65]	0,19 [0,07;0,52]	-0,32 [-0,33;-0,3]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	7	13,46%	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	20	51,28%	0,26 [0,12;0,56]	0,15 [0,05;0,41]	-0,38 [-0,4;-0,36]
Gesamt		379	76	20,05%	Gesamt		524	205	39,12%	0,51 [0,41;0,64]	0,39 [0,29;0,53]	-0,19 [-0,19;-0,19]

Tabelle 4-129: Ergebnisse für Endpunkt Exanthem (*rash*) aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. TVR/PEG/RBV Response-gesteuert (Therapieregime zugelassen für therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	60	18,35%	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	133	36,64%	0,5 [0,38;0,65]	0,39 [0,27;0,55]	-0,18 [-0,19;-0,18]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	60	18,35%	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	29	72,50%	0,25 [0,19;0,34]	0,09 [0,04;0,18]	-0,54 [-0,55;-0,53]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	60	18,35%	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	24	57,14%	0,32 [0,23;0,45]	0,17 [0,09;0,33]	-0,39 [-0,4;-0,38]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	60	18,35%	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	23	57,50%	0,32 [0,22;0,45]	0,17 [0,08;0,33]	-0,39 [-0,4;-0,38]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	60	18,35%	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	22	56,41%	0,33 [0,23;0,47]	0,17 [0,09;0,35]	-0,38 [-0,39;-0,37]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	7	13,46%	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	133	36,64%	0,37 [0,18;0,74]	0,27 [0,12;0,61]	-0,23 [-0,24;-0,23]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	7	13,46%	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	29	72,50%	0,19 [0,09;0,38]	0,06 [0,02;0,17]	-0,59 [-0,6;-0,58]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	7	13,46%	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	24	57,14%	0,24 [0,11;0,49]	0,12 [0,04;0,32]	-0,44 [-0,45;-0,42]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	7	13,46%	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	23	57,50%	0,23 [0,11;0,49]	0,11 [0,04;0,32]	-0,44 [-0,46;-0,42]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	7	13,46%	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	22	56,41%	0,24 [0,11;0,5]	0,12 [0,04;0,33]	-0,43 [-0,45;-0,41]
Gesamt		379	67	17,68%	Gesamt		524	231	44,08%	0,4 [0,32;0,51]	0,27 [0,2;0,37]	-0,26 [-0,27;-0,26]

Tabelle 4-130: Ergebnisse für Endpunkt Infektion und Parasitenbefall aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. TVR/PEG/RBV Response-gesteuert (Therapieregime zugelassen für therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	86	26,30%	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	103	28,37%	0,93 [0,73;1,18]	0,9 [0,64;1,26]	-0,02 [-0,02;-0,02]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	86	26,30%	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	16	40,00%	0,66 [0,43;1]	0,54 [0,27;1,06]	-0,14 [-0,15;-0,12]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	86	26,30%	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	14	33,33%	0,79 [0,5;1,26]	0,71 [0,36;1,42]	-0,07 [-0,08;-0,06]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	86	26,30%	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	5	12,50%	2,1 [0,91;4,87]	2,5 [0,95;6,58]	0,14 [0,13;0,14]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	86	26,30%	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	11	28,21%	0,93 [0,55;1,59]	0,91 [0,43;1,9]	-0,02 [-0,03;-0,01]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	6	11,54%	ADVANCE	Gruppe A: T12PR	363	103	28,37%	0,41 [0,19;0,88]	0,33 [0,14;0,79]	-0,17 [-0,17;-0,16]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	6	11,54%	Marcellin 2011	Gruppe A: q8h α -2a	40	16	40,00%	0,29 [0,12;0,67]	0,2 [0,07;0,56]	-0,28 [-0,3;-0,27]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	6	11,54%	Marcellin 2011	Gruppe B: q8h α -2b	42	14	33,33%	0,35 [0,15;0,82]	0,26 [0,09;0,76]	-0,22 [-0,23;-0,2]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	6	11,54%	Marcellin 2011	Gruppe C: q12h α -2a	40	5	12,50%	0,92 [0,3;2,81]	0,91 [0,26;3,24]	-0,01 [-0,02;0]
ATOMIC Gruppe A	SOF/RBV/PEG 12 W	52	6	11,54%	Marcellin 2011	Gruppe D: q12h α -2b	39	11	28,21%	0,41 [0,17;1,01]	0,33 [0,11;1]	-0,17 [-0,18;-0,15]
Gesamt		379	92	24,27%	Gesamt		524	149	28,44%	0,85 [0,68;1,07]	0,81 [0,6;1,09]	-0,04 [-0,04;-0,04]

Historischer Vergleich – SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen für Patienten mit CHC durch GT 1,4(5,6) und therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3)

NEUTRINO, LONESTAR-2 vs. historische Studien: Assem 2011, ADVANCE, Benhamou 2013, JUMP-C, PROPEL, Rossignol 2009, Scotto 2008, SPRINT-1, Zeuzem 2009

Der historische Vergleich stellt gegenüber die Behandlung über 12 Wochen mit täglich 400mg Sofosbuvir und gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin sowie zusätzlich einmal wöchentlich 180µg Peginterferon alfa-2a vs. der Vergleichstherapie, also der Anwendung von 48 Wochen Peginterferon (Dosierung entsprechend Fachinformation) sowie Ribavirin (gewichtsabhängige Dosierung entsprechend Fachinformation). Die Therapieregime entsprechen jeweils der zugelassenen Anwendung bei (therapienaiven) Patienten mit CHC durch GT 1,4(5,6) sowie therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 3 (jeweils einschließlich Zirrhosepatienten).

Die UE können für Patienten mit Zirrhose nicht gesondert dargestellt werden, sondern lediglich für die Gesamtpopulation der jeweiligen Studien, da diese Endpunkte in den historischen Studien nicht getrennt für Zirrhosepatienten ausgewiesen sind. Zirrhosepatienten könnten im Hinblick auf bestimmte UE empfindlicher sein als andere Patienten (siehe Abschnitt 4.2.5.5), allerdings ergeben die in diesem Dossier durchgeführten Subgruppenanalysen sowie die Ergebnisse für diese Subgruppe keinen Hinweis darauf.

Die Ergebnisse für den Vergleich der Regime 12 Wochen SOF/PEG/RBV vs. 48 Wochen PEG/RBV werden hier zusammengefasst für verschiedene Patientengruppen dargestellt, denn:

- Vom HCV-Genotyp ist keinerlei Einfluss auf Art und Häufigkeit der UE zu erwarten.
- Vom Zirrhosestatus ist allenfalls ein geringer Einfluss zu erwarten. Bis auf die Studie Benhamou 2013 schlossen alle Studien Zirrhosepatienten ein. Der Anteil war sehr unterschiedlich und lag in den Sofosbuvir-Studien bei 17% (NEUTRINO) bzw. 55% (LONESTAR-2). In den historischen Studien schwankten die Anteile von Zirrhosepatienten zwischen 3 und 30%. Über jeweils alle Sofosbuvir-Studien sowie über alle historischen Studien ist der Anteil von Zirrhosepatienten vergleichbar. Die in den folgenden Tabellen dargestellten Ergebnisse für die Einzelstudien geben keinen Hinweis darauf, dass die Häufigkeit bestimmter UE vom Anteil der Zirrhosepatienten abhängt.
- Vom Vorbehandlungsstatus wird kein relevanter Einfluss auf die UE erwartet.

Die Ergebnisse zu den verschiedenen UE-Endpunkten für historische Vergleiche in Bezug auf die Regime 12 Wochen SOF/PEG/RBV vs. 48 Wochen PEG/RBV werden detailliert in Tabelle 4-131 bis Tabelle 4-143 dargestellt.

Die Ergebnisse – bezogen jeweils auf die Gesamtbetrachtung des historischen Vergleichs - werden im Folgenden kurz zusammengefasst:

Die Häufigkeit von **UE insgesamt** war unter SOF/PRG/RBV mit 94,92% der Patienten geringer als unter PEG/RBV mit 98,4%. Daraus ergibt sich ein RR von 0,96 (95%KI 0,94; 0,99).

SUE traten unter SOF/PEG/RBV mit einer Rate von 2,14% erheblich seltener auf als unter PEG/RBV mit 6,74%. Das RR liegt bei 0,32 (95%KI 0,15; 0,66).

Auch die Rate von **Therapieabbrüchen wegen UE** war unter SOF/PEG/RBV mit 2,41% erheblich seltener als unter PEG/RBV mit 14,26%. Das RR liegt bei 0,17 (95%KI 0,09; 0,33).

Todesfälle traten unter SOF/PEG/RBV nicht auf; in den historischen Studien wurde über 1 Todesfall berichtet (0,22%).

UE von einer Schwere ≥ 3 waren unter beiden Therapieregimen gleich häufig, nämlich bei 16,84% der Patienten unter SOF/PEG/RBV und 14,3% der Patienten unter PEG/RBV. Daraus ergibt sich ein RR von 1,18 (0,67; 2,09).

Psychiatrische UE waren unter SOF/PEG/RBV seltener (40,98%) als unter PEG/RBV (67,23%). Daraus ergibt sich ein RR von 0,61 (95%KI 0,52; 0,7).

Depression trat unter SOF/PEG/RBV bei 9,5% der Patienten auf und damit nur halb so häufig wie unter PEG/RBV mit 21,1% der Patienten. Das RR liegt bei 0,51 (95%KI 0,35; 0,73).

Schlaflosigkeit war unter SOF/PEG/RBV mit einer Rate von 24,8% seltener als mit 32,8% unter PEG/RBV. Daraus berechnet sich das RR mit 0,76 (95%KI 0,61; 0,94).

Über **Angst** als UE berichteten unter SOF/PEG/RBV mit 7,95% weniger Patienten als unter PEG/RBV mit 13,3%. Das RR liegt bei 0,6 (95%KI 0,39; 0,92).

Exantheme waren unter SOF/PEG/RBV mit einer Rate von 17,91% ähnlich häufig wie unter PEG/RBV mit 21,96%. Das RR errechnete sich mit 0,82 (95%KI 0,63; 1,01).

Im Hinblick auf die Häufigkeit von **Infektionen und Parasitenbefall** fiel auf, dass die Rate unter SOF/PEG/RBV mit 26,3%, geringer war als unter PEG/RBV mit 33,1%. Daraus ergibt sich das RR von 0,79 (95%KI 0,64; 0,99).

Eine **Anämie** trat unter SOF/PEG/RBV bei 22,19% der Patienten auf und damit genauso häufig wie unter PEG/RBV mit 20,9% der Patienten. Es resultiert ein RR von 1,06 (95%KI 0,84; 1,34).

Auch das UE **Fatigue** trat vergleichbar häufig auf, nämlich bei 55,53% der Patienten unter SOF/PEG/RBV und 57,7% der Patienten unter PEG/RBV. Daraus ergibt sich das RR von 0,96 (95%KI 0,86; 1,07).

Insgesamt zeigen die Ergebnisse des historischen Vergleichs zum Endpunkt UE einen Vorteil für die 12-wöchige Kombinationstherapie mit SOF/PEG/RBV im Vergleich zur 48-wöchigen Anwendung von PEG/RBV, wie sie bei CHC durch GT1, insbesondere bei Zirrhose, bei Patienten mit CHC durch GT 4(5,6) sowie bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 3 eingesetzt werden. Trotz des hohen Verzerrungspotenzials, das durch die Methodik des historischen Vergleichs bedingt ist, lässt sich ein Vorteil für SOF/PEG/RBV ableiten. Wie schon beim Vergleich mit der Triple-Therapie zeigt sich der Vorteil von Sofosbuvir insbesondere auch in solchen UE, für die das Verzerrungspotenzial als gering anzusehen ist (SUE, Abbrüche wegen UE), weil die Operationalisierung dieser UE international einheitlich ist.

Die Verzerrung durch den unterschiedlichen Anteil an Zirrhosepatienten in den Studien wird – wie oben ausgeführt – als gering angesehen.

Tabelle 4-131: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen für Patienten mit CHC durch GT 1,4(5,6) und therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	310	94,80%	ADVANCE	Gruppe C: PR	361	354	98,06%	0,97 [0,94;1]	0,36 [0,15;0,88]	-0,03 [-0,03;-0,03]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	310	94,80%	SPRINT-1	Gruppe1: PR48	104	102	98,08%	0,97 [0,93;1]	0,36 [0,08;1,57]	-0,03 [-0,03;-0,03]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	310	94,80%	PROPEL	Gruppe E: PLA/PR	84	84	100,00 %	0,95 [0,92;0,97]	-	-0,05 [-0,05;-0,05]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	310	94,80%	Benhamou 2013	Gruppe C (PR)	8	8	100,00 %	0,95 [0,92;0,97]	-	-0,05 [-0,05;-0,05]
LONESTAR- 2	SOF/PEG/ RBV	47	45	95,74%	ADVANCE	Gruppe C: PR	361	354	98,06%	0,98 [0,92;1,04]	0,44 [0,09;2,21]	-0,02 [-0,02;-0,02]
LONESTAR- 2	SOF/PEG/ RBV	47	45	95,74%	SPRINT-1	Gruppe1: PR48	104	102	98,08%	0,98 [0,91;1,04]	0,44 [0,06;3,23]	-0,02 [-0,03;-0,02]
LONESTAR- 2	SOF/PEG/ RBV	47	45	95,74%	PROPEL	Gruppe E: PLA/PR	84	84	100,00 %	0,96 [0,9;1,02]	-	-0,04 [-0,04;-0,04]
LONESTAR- 2	SOF/PEG/ RBV	47	45	95,74%	Benhamou 2013	Gruppe C (PR)	8	8	100,00 %	0,96 [0,9;1,02]	-	-0,04 [-0,04;-0,04]
Gesamt		374	355	94,92%	Gesamt		557	548	98,38%	0,96 [0,94;0,99]	0,31 [0,14;0,69]	-0,03 [-0,03;-0,03]

Tabelle 4-132: Ergebnisse für Endpunkt SUE aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen für Patienten mit CHC durch GT 1,4(5,6) und therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	4	1,22%	ADVANCE	Gruppe C: PR	361	25	6,93%	0,18 [0,06;0,5]	0,17 [0,06;0,48]	-0,06 [-0,06;-0,06]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	4	1,22%	SPRINT-1	Gruppe1: PR48	104	8	7,69%	0,16 [0,05;0,52]	0,15 [0,04;0,5]	-0,06 [-0,07;-0,06]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	4	1,22%	PROPEL	Gruppe E: PLA/PR	84	7	8,33%	0,15 [0,04;0,49]	0,14 [0,04;0,48]	-0,07 [-0,07;-0,07]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	4	1,22%	JUMP-C	Gruppe B: PEG/RBV	85	3	3,53%	0,35 [0,08;1,52]	0,34 [0,07;1,54]	-0,02 [-0,02;-0,02]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	4	1,22%	Benhamou 2013	Gruppe C (PR)	8	2	25,00%	0,05 [0,01;0,23]	0,04 [0,01;0,24]	-0,24 [-0,28;-0,19]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	4	1,22%	Rossignol 2009	Gruppe A (Group 1)	40	1	2,50%	0,49 [0,06;4,27]	0,48 [0,05;4,43]	-0,01 [-0,01;-0,01]
LONESTAR-2	SOF/PEG/RBV	47	4	8,51%	ADVANCE	Gruppe C: PR	361	25	6,93%	1,23 [0,45;3,38]	1,25 [0,42;3,76]	0,02 [0,01;0,02]
LONESTAR-2	SOF/PEG/RBV	47	4	8,51%	SPRINT-1	Gruppe1: PR48	104	8	7,69%	1,11 [0,35;3,49]	1,12 [0,32;3,91]	0,01 [0;0,01]
LONESTAR-2	SOF/PEG/RBV	47	4	8,51%	PROPEL	Gruppe E: PLA/PR	84	7	8,33%	1,02 [0,32;3,31]	1,02 [0,28;3,69]	0 [0;0,01]
LONESTAR-2	SOF/PEG/RBV	47	4	8,51%	JUMP-C	Gruppe C (PR)	85	3	3,53%	2,41 [0,56;10,32]	2,54 [0,54;11,88]	0,05 [0,05;0,05]
LONESTAR-2	SOF/PEG/RBV	47	4	8,51%	Benhamou 2013	Gruppe E: PLA/PR	8	2	25,00%	0,34 [0,07;1,56]	0,28 [0,04;1,87]	-0,16 [-0,21;-0,12]

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
LONESTAR-2	SOF/PEG/RBV	47	4	8,51%	Rossignol 2009	Gruppe C (PR)	40	1	2,50%	3,4 [0,4;29,24]	3,63 [0,39;33,87]	0,06 [0,06;0,06]
Gesamt		374	8	2,14%	Gesamt		682	46	6,74%	0,32 [0,15;0,66]	0,3 [0,14;0,65]	-0,05 [-0,05;-0,05]

Tabelle 4-133: Ergebnisse für Endpunkt Abbruch aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen für Patienten mit CHC durch GT 1,4(5,6) und therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	8	2,45%	ADVANCE	Gruppe C: PR	361	26	7,20%	0,34 [0,16;0,74]	0,32 [0,14;0,72]	-0,05 [-0,05;-0,05]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	8	2,45%	SPRINT-1	Gruppe1: PR48	104	16	15,38%	0,16 [0,07;0,36]	0,14 [0,06;0,33]	-0,13 [-0,13;-0,13]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	8	2,45%	PROPEL	Gruppe E: PLA/PR	84	19	22,62%	0,11 [0,05;0,24]	0,09 [0,04;0,2]	-0,2 [-0,21;-0,2]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	8	2,45%	JUMP-C	Gruppe B: PEG/RBV	85	13	15,29%	0,16 [0,07;0,37]	0,14 [0,06;0,35]	-0,13 [-0,13;-0,13]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	8	2,45%	Assem 2011	Gruppe B (Group 2)	100	21	21,00%	0,12 [0,05;0,25]	0,09 [0,04;0,22]	-0,19 [-0,19;-0,18]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	8	2,45%	Benhamou 2013	Gruppe C (PR)	8	1	12,50%	0,2 [0,03;1,39]	0,18 [0,02;1,6]	-0,1 [-0,13;-0,07]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	8	2,45%	Rossignol 2009	Gruppe A (Group 1)	40	5	12,50%	0,2 [0,07;0,57]	0,18 [0,05;0,57]	-0,1 [-0,11;-0,1]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	8	2,45%	Zeuzem 2005	Alle STD	134	32	23,88%	0,1 [0,05;0,22]	0,08 [0,04;0,18]	-0,21 [-0,22;-0,21]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	47	8	6,38%	Scotto 2008	Gruppe A	71	10	14,08%	0,45 [0,13;1,56]	0,42 [0,11;1,6]	-0,08 [-0,08;-0,07]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	47	8	6,38%	Scotto 2008	Gruppe B	72	8	11,11%	0,57 [0,16;2,06]	0,55 [0,14;2,17]	-0,05 [-0,05;-0,04]
LONESTAR- 2	SOF/PEG/ RBV	47	1	2,13%	ADVANCE	Gruppe C: PR	361	26	7,20%	0,3 [0,04;2,13]	0,28 [0,04;2,11]	-0,05 [-0,05;-0,05]

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
LONESTAR-2	SOF/PEG/RBV	47	1	2,13%	SPRINT-1	Gruppe1: PR48	104	16	15,38%	0,14 [0,02;1,01]	0,12 [0,02;0,93]	-0,13 [-0,14;-0,13]
LONESTAR-2	SOF/PEG/RBV	47	1	2,13%	PROPEL	Gruppe E: PLA/PR	84	19	22,62%	0,09 [0,01;0,68]	0,07 [0,01;0,58]	-0,2 [-0,21;-0,2]
LONESTAR-2	SOF/PEG/RBV	47	1	2,13%	JUMP-C	Gruppe B: PEG/RBV	85	13	15,29%	0,14 [0,02;1,03]	0,12 [0,02;0,95]	-0,13 [-0,14;-0,13]
LONESTAR-2	SOF/PEG/RBV	47	1	2,13%	Assem 2011	Gruppe B (Group 2)	100	21	21,00%	0,1 [0,01;0,73]	0,08 [0,01;0,63]	-0,19 [-0,19;-0,18]
LONESTAR-2	SOF/PEG/RBV	47	1	2,13%	Benhamou 2013	Gruppe C (PR)	8	1	12,50%	0,17 [0,01;2,45]	0,15 [0,01;2,72]	-0,1 [-0,13;-0,08]
LONESTAR-2	SOF/PEG/RBV	47	1	2,13%	Rossignol 2009	Gruppe A (Group 1)	40	5	12,50%	0,17 [0,02;1,4]	0,15 [0,02;1,36]	-0,1 [-0,11;-0,1]
LONESTAR-2	SOF/PEG/RBV	47	1	2,13%	Zeuzem 2005	Alle STD	134	32	23,88%	0,09 [0,01;0,63]	0,07 [0,01;0,52]	-0,22 [-0,22;-0,21]
LONESTAR-2	SOF/PEG/RBV	47	1	2,13%	Scotto 2008	Gruppe A	71	10	14,08%	0,15 [0,02;1,14]	0,13 [0,02;1,07]	-0,12 [-0,12;-0,12]
LONESTAR-2	SOF/PEG/RBV	47	1	2,13%	Scotto 2008	Gruppe B	72	8	11,11%	0,19 [0,02;1,48]	0,17 [0,02;1,44]	-0,09 [-0,09;-0,09]
Gesamt		374	9	2,41%	Gesamt		1059	151	14,26%	0,17 [0,09;0,33]	0,15 [0,07;0,29]	-0,12 [-0,12;-0,12]

Tabelle 4-134: Ergebnisse für Endpunkt Tod aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen für Patienten mit CHC durch GT 1,4(5,6) und therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	0	0,00%	ADVANCE	Gruppe C: PR	361	1	0,28%	-	-	0 [0;0]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	0	0,00%	PROPEL	Gruppe E: PLA/PR	84	0	0,00%	-	-	0 [0;0]
Gesamt		327	0	0,00%	Gesamt		445	1	0,22%	-	-	0 [0;0]

Tabelle 4-135: Ergebnisse für Endpunkt UE $\geq$ Grad 3 aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen für Patienten mit CHC durch GT 1,4(5,6) und therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	48	14,68%	PROPEL	Gruppe E: PLA/PR	84	12	14,29%	1,03 [0,57;1,85]	1,03 [0,52;2,04]	0 [0;0,01]
LONESTAR-2	SOF/PEG/RBV	47	15	31,91%	PROPEL	Gruppe E: PLA/PR	84	12	14,29%	2,23 [1,14;4,37]	2,81 [1,18;6,69]	0,18 [0,16;0,19]
Gesamt		47	15	31,91%	Gesamt		84	12	14,29%	1,18 [0,67;2,09]	1,22 [0,62;2,37]	0,03 [0,02;0,03]

Tabelle 4-136: Ergebnisse für Endpunkt psychiatrische Ereignisse aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen für Patienten mit CHC durch GT 1,4(5,6) und therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	134	40,98%	ADVANCE	Gruppe C: PR	361	234	64,82%	0,63 [0,54;0,73]	0,38 [0,28;0,51]	-0,24 [-0,24;-0,24]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	134	40,98%	SPRINT-1	Gruppe 1: PR48	104	82	78,85%	0,52 [0,44;0,61]	0,19 [0,11;0,31]	-0,38 [-0,38;-0,37]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	134	40,98%	Benhamou 2013	Gruppe C (PR)	8	2	25,00%	1,64 [0,49;5,48]	2,08 [0,41;10,48]	0,16 [0,11;0,21]
Gesamt		327	134	40,98%	Gesamt		473	318	67,23%	0,61 [0,53;0,7]	0,34 [0,25;0,45]	-0,26 [-0,26;-0,26]

Tabelle 4-137: Ergebnisse für Endpunkt Depression aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen für Patienten mit CHC durch GT 1,4(5,6) und therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	31	9,48%	ADVANCE	Gruppe C: PR	361	79	21,88%	0,43 [0,29;0,64]	0,37 [0,24;0,58]	-0,12 [-0,13;-0,12]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	31	9,48%	SPRINT-1	Gruppe 1: PR48	104	22	21,15%	0,45 [0,27;0,74]	0,39 [0,21;0,71]	-0,12 [-0,12;-0,11]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	31	9,48%	PROPEL	Gruppe E: PLA/PR	84	15	17,86%	0,53 [0,3;0,94]	0,48 [0,25;0,94]	-0,08 [-0,09;-0,08]
Gesamt		327	31	9,48%	Gesamt		549	116	21,13%	0,45 [0,31;0,65]	0,39 [0,26;0,6]	-0,12 [-0,12;-0,12]

Tabelle 4-138: Ergebnisse für Endpunkt Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen für Patienten mit CHC durch GT 1,4(5,6) und therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	81	24,77%	ADVANCE	Gruppe C: PR	361	111	30,75%	0,81 [0,63;1,03]	0,74 [0,53;1,04]	-0,06 [-0,06;-0,06]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	81	24,77%	SPRINT-1	Gruppe 1: PR48	104	40	38,46%	0,64 [0,47;0,88]	0,53 [0,33;0,84]	-0,14 [-0,14;-0,13]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	81	24,77%	PROPEL	Gruppe E: PLA/PR	84	29	34,52%	0,72 [0,51;1,02]	0,62 [0,37;1,05]	-0,1 [-0,1;-0,09]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	81	24,77%	JUMP-C	Gruppe B: PEG/RBV	85	28	32,94%	0,75 [0,53;1,07]	0,67 [0,4;1,12]	-0,08 [-0,09;-0,08]
Gesamt		327	81	24,77%	Gesamt		634	208	32,81%	0,76 [0,61;0,94]	0,67 [0,5;0,91]	-0,08 [-0,08;-0,08]

Tabelle 4-139: Ergebnisse für Endpunkt Angst aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen für Patienten mit CHC durch GT 1,4(5,6) und therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	26	7,95%	ADVANCE	Gruppe C: PR	361	44	12,19%	0,65 [0,41;1,03]	0,62 [0,37;1,04]	-0,04 [-0,04;-0,04]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	26	7,95%	SPRINT-1	Gruppe 1: PR48	104	18	17,31%	0,46 [0,26;0,8]	0,41 [0,22;0,79]	-0,09 [-0,1;-0,09]
Gesamt		327	26	7,95%	Gesamt		465	62	13,33%	0,6 [0,39;0,92]	0,56 [0,35;0,91]	-0,05 [-0,05;-0,05]

Tabelle 4-140: Ergebnisse für Endpunkt Exanthem (*rash*) aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen für Patienten mit CHC durch GT 1,4(5,6) und therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	60	18,35%	ADVANCE	Gruppe C: PR	361	88	24,38%	0,75 [0,56;1,01]	0,7 [0,48;1,01]	-0,06 [-0,06;-0,06]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	60	18,35%	SPRINT-1	Gruppe 1: PR48	104	6	5,77%	3,18 [1,42;7,15]	3,67 [1,54;8,77]	0,13 [0,12;0,13]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	60	18,35%	PROPEL	Gruppe E: PLA/PR	84	16	19,05%	0,96 [0,59;1,58]	0,96 [0,52;1,76]	-0,01 [-0,01;0]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	60	18,35%	JUMP-C	Gruppe B: PEG/RBV	85	28	32,94%	0,56 [0,38;0,81]	0,46 [0,27;0,78]	-0,15 [-0,15;-0,14]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	60	18,35%	Benhamou 2013	Gruppe C: (PR)	8	3	37,50%	0,49 [0,19;1,23]	0,37 [0,09;1,61]	-0,19 [-0,25;-0,13]
LONESTAR- 2	SOF/PEG/ RBV	47	7	14,89%	ADVANCE	Gruppe C: PR	361	88	24,38%	0,61 [0,3;1,24]	0,54 [0,23;1,26]	-0,09 [-0,1;-0,09]
LONESTAR- 2	SOF/PEG/ RBV	47	7	14,89%	SPRINT-1	Gruppe 1: PR48	104	6	5,77%	2,58 [0,92;7,26]	2,86 [0,9;9,03]	0,09 [0,08;0,1]
LONESTAR- 2	SOF/PEG/ RBV	47	7	14,89%	PROPEL	Gruppe E: PLA/PR	84	16	19,05%	0,78 [0,35;1,76]	0,74 [0,28;1,96]	-0,04 [-0,05;-0,03]
LONESTAR- 2	SOF/PEG/ RBV	47	7	14,89%	JUMP-C	Gruppe B: PEG/RBV	85	28	32,94%	0,45 [0,21;0,95]	0,36 [0,14;0,9]	-0,18 [-0,19;-0,17]
LONESTAR- 2	SOF/PEG/ RBV	47	7	14,89%	Benhamou 2013	Gruppe C: (PR)	8	3	37,50%	0,4 [0,13;1,22]	0,29 [0,06;1,51]	-0,23 [-0,29;-0,16]
Gesamt		374	67	17,91%	374		642	141	21,96%	0,82 [0,63;1,06]	0,78 [0,56;1,07]	-0,04 [-0,04;-0,04]

Tabelle 4-141: Ergebnisse für Endpunkt Infektion aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen für Patienten mit CHC durch GT 1,4(5,6) und therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	86	26,30%	ADVANCE	Gruppe C: PR	361	136	37,67%	0,7 [0,56;0,87]	0,59 [0,43;0,82]	-0,11 [-0,12;-0,11]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	86	26,30%	SPRINT-1	Gruppe 1: PR48	104	18	17,31%	1,52 [0,96;2,4]	1,7 [0,97;3]	0,09 [0,09;0,09]
Gesamt		327	86	26,30%	Gesamt		465	154	33,12%	0,79 [0,64;0,99]	0,72 [0,53;0,99]	-0,07 [-0,07;-0,07]

Tabelle 4-142: Ergebnisse für Endpunkt Fatigue aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen für Patienten mit CHC durch GT 1,4(5,6) und therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	192	58,72%	ADVANCE	Gruppe C: PR	361	206	57,06%	1,03 [0,91;1,17]	1,07 [0,79;1,45]	0,02 [0,01;0,02]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	192	58,72%	SPRINT-1	Gruppe 1: PR48	104	57	54,81%	1,07 [0,88;1,3]	1,17 [0,75;1,83]	0,04 [0,03;0,05]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	192	58,72%	PROPEL	Gruppe E: PLA/PR	84	45	53,57%	1,1 [0,88;1,36]	1,23 [0,76;2]	0,05 [0,04;0,06]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	192	58,72%	JUMP-C	Gruppe B: PEG/RBV	85	58	68,24%	0,86 [0,73;1,02]	0,66 [0,4;1,1]	-0,1 [-0,1;-0,09]
Gesamt		327	192	58,72%	Gesamt		634	366	57,73%	1,02 [0,91;1,14]	1,04 [0,79;1,37]	0,01 [0,01;0,01]

Tabelle 4-143: Ergebnisse für Endpunkt Anämie aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen für Patienten mit CHC durch GT 1,4(5,6) und therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	69	21,10%	ADVANCE	Gruppe C: PR	361	70	19,39%	1,09 [0,81;1,46]	1,11 [0,77;1,61]	0,02 [0,02;0,02]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	69	21,10%	SPRINT-1	Gruppe 1: PR48	104	35	33,65%	0,63 [0,45;0,88]	0,53 [0,32;0,86]	-0,13 [-0,13;-0,12]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	69	21,10%	Benhamou 2013	Gruppe C (PR)	8	2	25,00%	0,84 [0,25;2,85]	0,8 [0,16;4,06]	-0,04 [-0,09;0,01]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	327	69	21,10%	Zeuzem 2005	Alle STD	134	31	23,13%	0,91 [0,63;1,32]	0,89 [0,55;1,44]	-0,02 [-0,02;-0,02]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	47	14	29,79%	Scotto 2008	Gruppe A	71	9	12,68%	2,35 [1,11;4,98]	2,92 [1,14;7,47]	0,17 [0,16;0,18]
NEUTRINO	SOF/PEG/RBV	47	14	29,79%	Scotto 2008	Gruppe B	72	10	13,89%	2,14 [1,04;4,42]	2,63 [1,05;6,57]	0,16 [0,15;0,17]
LONESTAR-2	SOF/PEG/RBV	47	14	29,79%	ADVANCE	Gruppe C: PR	361	70	19,39%	1,54 [0,94;2,5]	1,76 [0,9;3,47]	0,1 [0,09;0,11]
LONESTAR-2	SOF/PEG/RBV	47	14	29,79%	SPRINT-1	Gruppe 1: PR48	104	35	33,65%	0,89 [0,53;1,48]	0,84 [0,4;1,76]	-0,04 [-0,05;-0,03]
LONESTAR-2	SOF/PEG/RBV	47	14	29,79%	Benhamou 2013	Gruppe C (PR)	8	2	25,00%	1,19 [0,33;4,28]	1,27 [0,23;7,09]	0,05 [-0,01;0,1]
LONESTAR-2	SOF/PEG/RBV	47	14	29,79%	Zeuzem 2005	Alle STD	134	31	23,13%	1,29 [0,75;2,2]	1,41 [0,67;2,96]	0,07 [0,06;0,08]
LONESTAR-2	SOF/PEG/RBV	47	14	29,79%	Scotto 2008	Gruppe A	71	9	12,68%	2,35 [1,11;4,98]	2,92 [1,14;7,47]	0,17 [0,16;0,18]

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
LONESTAR-2	SOF/PEG/RB V	47	14	29,79%	Scotto 2008	Gruppe B	72	10	13,89%	2,14 [1,04;4,42]	2,63 [1,05;6,57]	0,16 [0,15;0,17]
Gesamt		374	83	22,19%	Gesamt		750	157	20,93%	1,06 [0,84;1,34]	1,08 [0,8;1,46]	0,01 [0,01;0,01]

Historischer Vergleich – SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. Boceprevir/PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei Patienten mit CHC durch GT 1 und Zirrhose)

NEUTRINO vs. historische Studien SPRINT-1 und SPRINT-2

Der historische Vergleich stellt gegenüber die Behandlung über 12 Wochen mit täglich 400 mg Sofosbuvir und gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin sowie zusätzlich einmal wöchentlich 180 µg Peginterferon alfa-2a vs. der Vergleichstherapie, also der Anwendung von der Triple-Therapie mit Boceprevir, Peginterferon und Ribavirin in einer Dosierung und Dauer entsprechend der jeweiligen Fachinformationen Wochen Peginterferon (Dosierung entsprechend Fachinformation). Für diesen historischen Vergleich konnten lediglich Studien mit Boceprevir-basierten Regimen berücksichtigt werden, da nur in diesen das Regime untersucht wurde, das der Zulassung bei Patienten mit Zirrhose entspricht. Es sollen hier die UE verglichen werden zwischen Therapieregimen, die bei Patienten mit CHC durch GT 1 und Zirrhose zugelassen sind.

Die UE können allerdings nicht für Patienten mit Zirrhose dargestellt werden, sondern lediglich für die Gesamtpopulation der jeweiligen Studien, da in den historischen Studien die UE-Endpunkte nicht getrennt für Zirrhosepatienten ausgewiesen sind. Zirrhosepatienten könnten im Hinblick auf bestimmte UE empfindlicher sein als andere Patienten (siehe Abschnitt 4.2.5.5), allerdings ergeben die in diesem Dossier durchgeführten Subgruppenanalysen sowie die Ergebnisse für diese Subgruppe keinen Hinweis darauf. Der Anteil von Zirrhosepatienten lag in der NEUTRINO-Studie bei 16,7%, in den berücksichtigten Armen der historischen Studien mit 6 bzw. 7% jedoch niedriger. Ein Verzerrungspotenzial ist daher nicht auszuschließen. Da jedoch Patienten mit Zirrhose wahrscheinlich empfindlicher für UE sind, würde die Verzerrung zuungunsten des Sofosbuvir-basierten Regimes ausfallen.

Die Ergebnisse zu den verschiedenen UE-Endpunkten für historische Vergleiche bei therapie-naiven Patienten mit CHC durch GT1 werden detailliert in Tabelle 4-144 bis Tabelle 4-155 dargestellt.

Die Ergebnisse – bezogen jeweils auf die Gesamtbetrachtung des historischen Vergleichs - werden im Folgenden kurz zusammengefasst:

Die Rate der **UE** insgesamt war unter SOF/PEG/RBV mit einer Rate von 94,80% etwas niedriger als unter BOC/PEG/RBV mit 99,36%. Das RR lag bei 0,95 (95%KI 0,93; 0,98).

Unter SOF/PEG/RBV traten **SUE** bei 4 von 327 (1,22%) Patienten auf, unter BOC/PEG/RBV bei 55 von 469 (11,73%). Die Rate war damit unter SOF/PEG/RBV 10-fach niedriger, was sich in einem RR von 0,1 mit einem sehr engen 95%KI (0,04; 0,29) niederschlägt.

Ein **Abbruch wegen UE** wurde unter der 12-wöchigen Therapie mit SOF/PEG/RBV nur bei 8 von 327 (2,45%) Patienten beobachtet, unter der 48-wöchigen Gabe von BOC/PEG/RBV dagegen bei 69 von 469 (14,71%) Patienten. Die Rate war also unter BOC/PEG/RBV dramatisch höher (RR = 14,71; 95%KI 0,08; 0,34).

Todesfälle traten unter den 327 Patienten der NEUTRINO-Studie gar nicht auf, unter den 366 Patienten der historischen Studien gab es 1 Todesfall.

Psychiatrische Ereignisse wurden für 40,98% der Patienten unter SOF/PEG/RBV angegeben und für 79,61% der Patienten unter BOC/PEG/RBV. Daraus resultiert ein RR von 0,51 mit engem 95%KI (0,44; 0,61).

Auch **Depressionen** waren unter SOF/PEG/RBV seltener. Unter dieser Therapie traten sie nur halb so häufig auf wie unter BOC/PEG/RBV (9,48% vs. 18,98%). Das RR berechnet sich mit 0,5 und es ergibt sich ebenfalls ein enges 95%KI (0,34; 0,73).

Schlaflosigkeit trat bei 24,77% der Patienten unter SOF/PEG/RBV auf und bei 34,75% der Patienten unter BOC/PEG/RBV. Diese UE ist damit unter SOF/PEG/RBV seltener (RR = 0,71; 95%KI 0,57; 0,89).

Keine Unterschied ergaben sich für die Häufigkeit von **Fatigue** als UE bei einer Rate von 59,33% unter SOF/PEG/RBV und 60,13% BOC/PEG/RBV (RR = 0,99; 95%KI (0,88; 1,11).

Über **Angst** als UE wurde für 7,95% der Patienten unter SOF/PEG/RBV berichtet. Die Rate lag damit nur halb so hoch wie unter BOC/PEG/RBV mit 16,50% (RR = 0,48; 0,27; 0,85).

Eine **Anämie** wurde bei 21,10% der Patienten unter SOF/PEG/RBV beobachtet, jedoch für 50,53% der Patienten unter BOC/PEG/RBV. Daraus ergibt sich ein RR von 0,42 (95%KI 0,33; 0,52).

Exantheme traten als UE unter SOF/PEG/RBV seltener auf als unter BOC/PEG/RBV (18,35% vs. 28,78%; RR = 0,64; 95%KI 0,49; 0,83).

Kein Unterschied ergab sich zwischen den Therapieregimen in Bezug auf die Häufigkeit von **Infektionen und Parasitenbefall** (26,3% unter SOF/PEG/RBV; 19,42% unter BOC/PEG/RBV). Das RR liegt bei 1,35 (%KI 0,88; 2,09).

Der historische Vergleich zeigt, dass eine 12-wöchige Therapie mit SOF/PEG/RBV, wie sie bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 1 eingesetzt wird, teilweise dramatisch besser verträglich ist als das 48-wöchige Regime aus BOC/PEG/RBV. Das Sofosbuvir-basierte Regime war bei allen betrachteten UE-Endpunkten besser verträglich, nur bei Fatigue und der Rate von Infektionen und Parasitenbefall zeigte sich kein Unterschied. Es ist daher von einem Zusatznutzen für SOF/PEG/RBV auszugehen.

Tabelle 4-144: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 12 Wochen vs. BOC/PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei Patienten mit CHC durch GT 1 und Zirrhose)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	310	94,80%	SPRINT-1	Gruppe 3: PR4/PRB44	103	102	99,03%	0,96 [0,93;0,99]	0,18 [0,02;1,36]	-0,04 [-0,04;-0,04]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	310	94,80%	SPRINT-2	Gruppe C BPR48	366	364	99,45%	0,95 [0,93;0,98]	0,1 [0,02;0,44]	-0,05 [-0,05;-0,05]
Gesamt		327	310	94,80%	Gesamt		469	466	99,36%	0,95 [0,93;0,98]	0,12 [0,03;0,4]	-0,05 [-0,05;-0,05]

Tabelle 4-145: Ergebnisse für Endpunkt SUE aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 12 Wochen vs. BOC/PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei Patienten mit CHC durch GT 1 und Zirrhose)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	4	1,22%	SPRINT-1	Gruppe 3: PR4/PRB44	103	10	9,71%	0,13 [0,04;0,39]	0,12 [0,04;0,38]	-0,08 [-0,09;-0,08]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	4	1,22%	SPRINT-2	Gruppe C BPR48	366	45	12,30%	0,1 [0,04;0,27]	0,09 [0,03;0,25]	-0,11 [-0,11;-0,11]
Gesamt		327	4	1,22%	Gesamt		469	55	11,73%	0,1 [0,04;0,29]	0,09 [0,03;0,26]	-0,11 [-0,11;-0,11]

Tabelle 4-146: Ergebnisse für Endpunkt Abbruch wegen UE aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 12 Wochen vs. BOC/PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei Patienten mit CHC durch GT 1 und Zirrhose)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	8	2,45%	SPRINT-1	Gruppe 3: PR4/PRB44	103	9	8,74%	0,28 [0,11;0,71]	0,26 [0,1;0,7]	-0,06 [-0,06;-0,06]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	8	2,45%	SPRINT-2	Gruppe C BPR48	366	60	16,39%	0,15 [0,07;0,31]	0,13 [0,06;0,27]	-0,14 [-0,14;-0,14]
Gesamt		327	8	2,45%	Gesamt		469	69	14,71%	0,17 [0,08;0,34]	0,15 [0,07;0,31]	-0,12 [-0,12;-0,12]

Tabelle 4-147: Ergebnisse für Todesfälle aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 12 Wochen vs. BOC/PEG/RBV 48 Wochen (Therapie-regime zugelassen bei Patienten mit CHC durch GT 1 und Zirrhose)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	0	0,00%	SPRINT-2	Gruppe C BPR48	366	1	0,27%	-	-	0 [0;0]
Gesamt		327	0	0,00%	Gesamt		366	1	0,27%	-	-	0 [0;0]

Tabelle 4-148: Ergebnisse für psychiatrische Ereignisse aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 12 Wochen vs. BOC/PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei Patienten mit CHC durch GT 1 und Zirrhose)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	134	40,98%	SPRINT-1	Gruppe 3: PR4/PRB44	103	82	79,61%	0,51 [0,44;0,61]	0,18 [0,1;0,3]	-0,39 [-0,39;-0,38]
Gesamt		327	134	40,98%	Gesamt		103	82	79,61%	0,51 [0,44;0,61]	0,18 [0,1;0,3]	-0,39 [-0,39;-0,38]

Tabelle 4-149: Ergebnisse für Depression aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 12 Wochen vs. BOC/PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei Patienten mit CHC durch GT 1 und Zirrhose)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	31	9,48%	SPRINT-1	Gruppe 3: PR4/PRB44	103	20	19,42%	0,49 [0,29;0,82]	0,43 [0,24;0,8]	-0,1 [-0,1;-0,1]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	31	9,48%	SPRINT-2	Gruppe C BPR48	366	69	18,85%	0,5 [0,34;0,75]	0,45 [0,29;0,71]	-0,09 [-0,1;-0,09]
Gesamt		327	31	9,48%	Gesamt		469	89	18,98%	0,5 [0,34;0,73]	0,45 [0,29;0,69]	-0,09 [-0,1;-0,09]

Tabelle 4-150: Ergebnisse für Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 12 Wochen vs. BOC/PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei Patienten mit CHC durch GT 1 und Zirrhose)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	81	24,77%	SPRINT-1	Gruppe 3: PR4/PRB44	103	41	39,81%	0,62 [0,46;0,84]	0,5 [0,31;0,79]	-0,15 [-0,16;-0,14]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	81	24,77%	SPRINT-2	Gruppe C BPR48	366	122	33,33%	0,74 [0,59;0,94]	0,66 [0,47;0,92]	-0,09 [-0,09;-0,08]
Gesamt		327	81	24,77%	Gesamt		469	163	34,75%	0,71 [0,57;0,89]	0,62 [0,45;0,85]	-0,1 [-0,1;-0,1]

Tabelle 4-151: Ergebnisse für Fatigue aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 12 Wochen vs. BOC/PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei Patienten mit CHC durch GT 1 und Zirrhose)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	194	59,33%	SPRINT-1	Gruppe 3: PR4/PRB44	103	73	70,87%	0,84 [0,72;0,98]	0,6 [0,37;0,97]	-0,12 [-0,12;-0,11]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	194	59,33%	SPRINT-2	Gruppe C BPR48	366	209	57,10%	1,04 [0,92;1,18]	1,1 [0,81;1,48]	0,02 [0,02;0,02]
Gesamt		327	194	59,33%	Gesamt		469	282	60,13%	0,99 [0,88;1,11]	0,97 [0,73;1,29]	-0,01 [-0,01;-0,01]

Tabelle 4-152: Ergebnisse für Angst als UE aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 12 Wochen vs. BOC/PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei Patienten mit CHC durch GT 1 und Zirrhose)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	26	7,95%	SPRINT-1	Gruppe 3: PR4/PRB44	103	17	16,50%	0,48 [0,27;0,85]	0,44 [0,23;0,84]	-0,09 [-0,09;-0,08]
Gesamt		327	26	7,95%	Gesamt		103	17	16,50%	0,48 [0,27;0,85]	0,44 [0,23;0,84]	-0,09 [-0,09;-0,08]

Tabelle 4-153: Ergebnisse für Anämie aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 12 Wochen vs. BOC/PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei Patienten mit CHC durch GT 1 und Zirrhose)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	69	21,10%	SPRINT-1	Gruppe 3: PR4/PRB44	103	58	56,31%	0,37 [0,29;0,49]	0,21 [0,13;0,33]	-0,35 [-0,36;-0,35]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	69	21,10%	SPRINT-2	Gruppe C BPR48	366	179	48,91%	0,43 [0,34;0,55]	0,28 [0,2;0,39]	-0,28 [-0,28;-0,28]
Gesamt		327	69	21,10%	Gesamt		469	237	50,53%	0,42 [0,33;0,52]	0,26 [0,19;0,36]	-0,29 [-0,3;-0,29]

Tabelle 4-154: Ergebnisse für Exanthem (Rash) aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 12 Wochen vs. BOC/PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei Patienten mit CHC durch GT 1 und Zirrhose)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	60	18,35%	SPRINT-1	Gruppe 3: PR4/PRB44	103	47	45,63%	0,4 [0,29;0,55]	0,27 [0,17;0,43]	-0,27 [-0,28;-0,27]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	60	18,35%	SPRINT-2	Gruppe C BPR48	366	88	24,04%	0,76 [0,57;1,02]	0,71 [0,49;1,03]	-0,06 [-0,06;-0,06]
Gesamt		327	60	18,35%	Gesamt		469	135	28,78%	0,64 [0,49;0,83]	0,56 [0,39;0,78]	-0,1 [-0,11;-0,1]

Tabelle 4-155: Ergebnisse für Infektionen und Parasitenbefall aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 12 Wochen vs. BOC/PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei Patienten mit CHC durch GT 1 und Zirrhose)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	SOF/PEG/ RBV	327	86	26,30%	SPRINT-1	Gruppe 3: PR4/PRB44	103	20	19,42%	1,35 [0,88;2,09]	1,48 [0,86;2,56]	0,07 [0,06;0,07]
Gesamt		327	86	26,30%	Gesamt		103	20	19,42%	1,35 [0,88;2,09]	1,48 [0,86;2,56]	0,07 [0,06;0,07]

Historischer Vergleich – SOF/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 2)

FUSION und VALENCE vs. historische Studie Scotto 2008

Der historische Vergleich stellt gegenüber die Behandlungen über 12 Wochen mit täglich 400 mg Sofosbuvir und gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin vs. der Vergleichstherapie, d.h. der Anwendung von 48 Wochen Peginterferon (Dosierung entsprechend Fachinformation) in Kombination mit Ribavirin (gewichtsabhängige Dosierung entsprechend Fachinformation). In der Studie Scotto wurde die Anwendung von Peginterferon alfa-2a vs. Peginterferon alfa-2b untersucht. Beide Peginterferone sind durch die Vergleichstherapie für Patienten mit CHC durch GT 2 definiert und daher wurden beide Arme der Studie Scotto 2008 berücksichtigt. Die verglichenen Therapieregime sind zugelassen bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 2.

Die Ergebnisse zu den verschiedenen UE-Endpunkten für historische Vergleiche zwischen 12 Wochen SOF/RBV und 48 Wochen PEG/RBV werden detailliert in Tabelle 4-156 und Tabelle 4-157 dargestellt.

Die Ergebnisse – bezogen jeweils auf die Gesamtbetrachtung des historischen Vergleichs - werden im Folgenden kurz zusammengefasst:

Ein **Abbruch wegen UE** trat unter SOF/PEG/RBV nur bei 2 von 187 (1,07%) der Patienten auf. Diese Rate ist zehnfach geringer als unter PEG/RBV mit 12,59%. Entsprechend wird das RR mit 0,08 und einem sehr engen 95%KI (0,02; 0,36) berechnet.

Über **Anämie** als UE wurde unter SOF/PEG/RBV mit einer Rate von 9,1% etwas seltener berichtet als unter PEG/RBV mit einer Rate von 13,29%. Das RR liegt damit bei 0,68 (95%KI 0,37; 1,27).

Der historische Vergleich ergibt, dass die Anwendung von 12 Wochen SOF/RBV zu dramatisch weniger Therapieabbrüchen wegen UE und zu weniger Anämien führt als die 48-wöchige Therapie mit PEG/RBV. Betrachtet wurden jeweils therapieerfahrene Patienten. Daraus ist ein Vorteil für SOF/RBV abzuleiten.

Tabelle 4-156: Ergebnisse für Endpunkt Abbruch wegen UE aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 2)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
FUSION Gruppe A	SOF+RBV 12 W	103	1	0,97%	Scotto 2008	Gruppe A	71	10	14,08%	0,07 [0,01;0,53]	0,06 [0,01;0,48]	-0,13 [-0,13;-0,13]
FUSION Gruppe A	SOF+RBV 12 W	103	1	0,97%	Scotto 2008	Gruppe B	72	8	11,11%	0,09 [0,01;0,68]	0,08 [0,01;0,64]	-0,1 [-0,1;-0,1]
VALENCE Gruppe B+C	SOF+RBV 12 W	84	1	1,19%	Scotto 2008	Gruppe A	71	10	14,08%	0,08 [0,01;0,64]	0,07 [0,01;0,59]	-0,13 [-0,13;-0,13]
VALENCE Gruppe B+C	SOF+RBV 12 W	84	1	1,19%	Scotto 2008	Gruppe B	72	8	11,11%	0,11 [0,01;0,84]	0,1 [0,01;0,79]	-0,1 [-0,1;-0,1]
Gesamt		187	2	1,07%	Gesamt		143	18	12,59%	0,08 [0,02;0,36]	0,08 [0,02;0,33]	-0,12 [-0,12;-0,11]

Tabelle 4-157: Ergebnisse für Endpunkt Anämie aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 2)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
FUSION Gruppe A	SOF+RBV 12 W	103	11	10,68%	Scotto 2008	Gruppe A	71	9	12,68%	0,84 [0,37;1,93]	0,82 [0,32;2,1]	-0,02 [-0,02;-0,02]
FUSION Gruppe A	SOF+RBV 12 W	103	11	10,68%	Scotto 2008	Gruppe B	72	10	13,89%	0,77 [0,34;1,71]	0,74 [0,3;1,85]	-0,03 [-0,04;-0,03]
VALENCE Gruppe B+C	SOF+RBV 12 W	84	6	7,14%	Scotto 2008	Gruppe A	71	9	12,68%	0,85 [0,35;2,01]	0,83 [0,31;2,21]	-0,02 [-0,02;-0,01]
VALENCE Gruppe B+C	SOF+RBV 12 W	84	6	7,14%	Scotto 2008	Gruppe B	72	10	13,89%	0,77 [0,33;1,79]	0,74 [0,28;1,95]	-0,03 [-0,04;-0,03]
Gesamt		187	17	9,09%	Gesamt		143	19	13,29%	0,68 [0,37;1,27]	0,65 [0,33;1,31]	-0,04 [-0,04;-0,04]

Historischer Vergleich – SOF/RBV 24 Wochen vs. PEG/RBV 24 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3)

VALENCE vs. historische Studien Ascione 2010, Foster 2011, Lagging 2008, Manns 2011, ACCELERATE, Mangia 2010 und Nelson 2010

Der historische Vergleich stellt gegenüber die Behandlungen über 24 Wochen mit täglich 400mg Sofosbuvir und gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin vs. der Vergleichstherapie, d.h. der Anwendung von 24 Wochen Peginterferon (Dosierung entsprechend Fachinformation) in Kombination mit Ribavirin (Dosierung 800 mg täglich entsprechend Fachinformation). Die verglichenen Therapieregime sind zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3. Aus der VALENCE-Studie wurden Ergebnisse für alle Patienten mit einer Behandlungsdauer von 24 Wochen berücksichtigt. Dies umfasst sowohl therapienaive als auch vorbehandelte Patienten. In den historischen Studien wurden ausschließlich therapienaive Patienten eingeschlossen. Wie bereits ausgeführt, wird davon ausgegangen, dass der Vorbehandlungsstatus die Art, Häufigkeit und Schweregrad von UE nicht beeinflusst.

Die Ergebnisse zu den verschiedenen UE-Endpunkten für historische Vergleiche zwischen 24 Wochen SOF/RBV und 24 Wochen PEG/RBV werden detailliert in Tabelle 4-158 bis Tabelle 4-164 dargestellt.

Die Ergebnisse – bezogen jeweils auf die Gesamtbetrachtung des historischen Vergleichs - werden im Folgenden kurz zusammengefasst:

Die Rate der **UE** insgesamt war unter der 24-wöchigen Therapie mit SOF/RBV mit 91,20% geringer als unter der 24-wöchigen Therapie mit PEG/RBV, wo sie bei 97,51% lag. Daraus resultiert ein RR von 0,94 (95%KI 0,9; 0,97).

Unter der Therapie mit SOF/RBV traten **SUE** bei 4,00% der therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3 auf. Die Rate war damit geringer als unter PEG/RBV mit 6,02%. Es ergibt sich ein RR von 0,66. Das 95%KI (0,35; 1,26) zeigt an, dass Unsicherheiten in Bezug auf das Ergebnis bestehen.

Ein **Abbruch wegen UE** trat unter SOF/RBV nur bei 0,40% der Patienten auf. Diese Rate ist mehr als zehnfach geringer als unter PEG/RBV mit 5,18%. Entsprechend wird das RR mit 0,08 und einem sehr engen 95%KI (0,01; 0,55) berechnet.

Bei der Prüfung der Anwendung von SOF/RBV an 250 Patienten trat kein **Todesfall** auf. In den berücksichtigten historischen Studien, in denen bei 624 Patienten die Anwendung von PEG/RBV geprüft wurde, kam es zu 3 Todesfällen.

UE mit einer Schwere ≥ 3 traten unter der Anwendung von SOF/RBV bei 6,80% der Patienten auf und waren damit nur etwa halb so häufig wie unter PEG/RBV mit einer Rate von 11,85. Dies zeigt auch das RR von 0,57 (95%KI 0,34; 0,96) an.

Auch **Schlaflosigkeit** als UE trat unter SOF/RBV seltener auf als unter PEG/RBV. Während 16,40% der Patienten unter SOF/RBV darüber berichteten, waren es unter PEG/RBV 30,46%. Schlaflosigkeit war also unter PEG/RBV doppelt so häufig wie unter SOF/RBV, wie auch das RR von 0,54 (95%KI 0,39; 0,74) ausweist.

Für **Fatigue** als UE ergibt der historische Vergleich keinen Anhaltspunkt für einen Unterschied zwischen SOF/RBV und PEG/RBV (30,00% vs. 28,07%; RR = 1,07; 95%KI 0,86; 1,33).

Der historische Vergleich ergibt, dass die Anwendung von SOF/RBV (Ribavirin gewichtsabhängig) über 24 Wochen vorteilhafter ist als die ebenfalls 24-wöchige Anwendung von PEG/RBV (Ribavirin 800 mg täglich). Besonders deutlich wird dies in Bezug auf Abbrüche durch UE; aber auch UE insgesamt und UE mit einer Schwere ≥ 3 sind seltener. Daraus ist ein Zusatznutzen für das Sofosbuvir-basierte Regime abzuleiten.

Tabelle 4-158: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 24 Wochen vs. PEG/RBV 24 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
VALENCE	SOF+RBV 24 W	250	228	91,20%	Ascione 2010	Gruppe B	67	60	89,55%	1,02 [0,93;1,11]	1,21 [0,49;2,96]	0,02 [0,01;0,02]
VALENCE	SOF+RBV 24 W	250	228	91,20%	Foster 2011	Gruppe C/F: PEG/RBV 24 W	18	18	100,00 %	0,91 [0,88;0,95]	-	-0,09 [-0,09;-0,09]
VALENCE	SOF+RBV 24 W	250	228	91,20%	Lagging 2008	Gruppe B: 24 W	188	177	94,15%	0,97 [0,92;1,02]	0,64 [0,3;1,36]	-0,03 [-0,03;-0,03]
VALENCE	SOF+RBV 24 W	250	228	91,20%	ACCELER ATE	Gruppe B: 24 W	731	724	99,04%	0,92 [0,89;0,96]	0,1 [0,04;0,24]	-0,08 [-0,08;-0,08]
Gesamt		250	228	91,20%	Gesamt		1004	979	97,51%	0,94 [0,9;0,97]	0,26 [0,15;0,48]	-0,06 [-0,06;-0,06]

Tabelle 4-159: Ergebnisse für Endpunkt SUE aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 24 Wochen vs. PEG/RBV 24 Wochen (Therapie-regime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
VALENCE	SOF+RBV 24 W	250	10	4,00%	Ascione 2010	Gruppe B	67	0	0,00%	-	-	0,04 [0,04;0,04]
VALENCE	SOF+RBV 24 W	250	10	4,00%	Foster 2011	Gruppe C/F: PEG/RBV 24 W	18	0	0,00%	-	-	0,04 [0,04;0,04]
VALENCE	SOF+RBV 24 W	250	10	4,00%	Manns 2011	Gruppe A: PEG/RBV	230	14	6,09%	0,66 [0,3;1,45]	0,64 [0,28;1,48]	-0,02 [-0,02;-0,02]
VALENCE	SOF+RBV 24 W	250	10	4,00%	ACCELER ATE	Gruppe B: 24 W	731	44	6,02%	0,66 [0,34;1,3]	0,65 [0,32;1,31]	-0,02 [-0,02;-0,02]
VALENCE	SOF+RBV 24 W	250	10	4,00%	Mangia 2010	Gruppe B: Standard	206	13	6,31%	0,63 [0,28;1,42]	0,62 [0,27;1,44]	-0,02 [-0,02;-0,02]
VALENCE	SOF+RBV 24 W	250	10	4,00%	Nelson 2010	Gruppe A: PEG/RBV	309	23	7,44%	0,54 [0,26;1,11]	0,52 [0,24;1,11]	-0,03 [-0,04;-0,03]
Gesamt		250	10	4,00%	Gesamt		1561	94	6,02%	0,66 [0,35;1,26]	0,65 [0,33;1,27]	-0,02 [-0,02;-0,02]

Tabelle 4-160: Ergebnisse für Endpunkt Abbruch aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 24 Wochen vs. PEG/RBV 24 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
VALENCE	SOF+RBV 24 W	250	1	0,40%	Ascione 2010	Gruppe B	67	9	13,43%	0,03 [0;0,23]	0,03 [0;0,21]	-0,13 [-0,13;-0,13]
VALENCE	SOF+RBV 24 W	250	1	0,40%	Foster 2011	Gruppe C/F: PEG/RBV 24 W	18	0	0,00%	-	-	0 [0;0]
VALENCE	SOF+RBV 24 W	250	1	0,40%	Lagging 2008	Gruppe B: 24 W	188	20	10,64%	0,04 [0,01;0,28]	0,03 [0;0,25]	-0,1 [-0,1;-0,1]
VALENCE	SOF+RBV 24 W	250	1	0,40%	Manns 2011	Gruppe A: PEG/RBV	230	3	1,30%	0,31 [0,03;2,93]	0,3 [0,03;2,94]	-0,01 [-0,01;-0,01]
VALENCE	SOF+RBV 24 W	250	1	0,40%	ACCELER ATE	Gruppe B: 24 W	731	37	5,06%	0,08 [0,01;0,57]	0,08 [0,01;0,55]	-0,05 [-0,05;-0,05]
VALENCE	SOF+RBV 24 W	250	1	0,40%	Nelson 2010	Gruppe A: PEG/RBV	309	11	3,56%	0,11 [0,01;0,86]	0,11 [0,01;0,85]	-0,03 [-0,03;-0,03]
Gesamt		250	1	0,40%	Gesamt		1543	80	5,18%	0,08 [0,01;0,55]	0,07 [0,01;0,53]	-0,05 [-0,05;-0,05]

Tabelle 4-161: Ergebnisse für Endpunkt Tod aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 24 Wochen vs. PEG/RBV 24 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
VALENCE	SOF+RBV 24 W	250	0	0,00%	Ascione 2010	Gruppe B	67	0	0,00%	-	-	0 [0;0]
VALENCE	SOF+RBV 24 W	250	0	0,00%	Foster 2011	Gruppe C/F: PEG/RBV 24 W	18	0	0,00%	-	-	0 [0;0]
VALENCE	SOF+RBV 24 W	250	0	0,00%	Manns 2011	Gruppe A: PEG/RBV	230	2	0,87%	-	-	-0,01 [-0,01;-0,01]
VALENCE	SOF+RBV 24 W	250	0	0,00%	Nelson 2010	Gruppe A: PEG/RBV	309	1	0,32%	-	-	0 [0;0]
Gesamt		250	0	0,00%	Gesamt		624	3	0,48%	-	-	-0,01 [-0,01;-0,01]

Tabelle 4-162: Ergebnisse für Endpunkt UE $\geq$ Grad 3 aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 24 Wochen vs. PEG/RBV 24 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
VALENCE	SOF+RBV 24 W	250	17	6,80%	Foster 2011	Gruppe C/F: PEG/RBV 24 W	18	2	11,11%	0,61 [0,15;2,44]	0,58 [0,12;2,75]	-0,04 [-0,05;-0,03]
VALENCE	SOF+RBV 24 W	250	17	6,80%	Manns 2011	Gruppe A: PEG/RBV	230	16	6,96%	0,98 [0,51;1,89]	0,98 [0,48;1,98]	0 [0;0]
VALENCE	SOF+RBV 24 W	250	17	6,80%	Nelson 2010	Gruppe A: PEG/RBV	309	48	15,53%	0,44 [0,26;0,74]	0,4 [0,22;0,71]	-0,09 [-0,09;-0,09]
Gesamt		250	17	6,80%	Gesamt		557	66	11,85%	0,57 [0,34;0,96]	0,54 [0,31;0,95]	-0,05 [-0,05;-0,05]

Tabelle 4-163: Ergebnisse für Endpunkt Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 24 Wochen vs. PEG/RBV 24 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
VALENCE	SOF+RBV 24 W	250	41	16,40%	Ascione 2010	Gruppe B	67	9	13,43%	1,22 [0,63;2,38]	1,26 [0,58;2,75]	0,03 [0,03;0,03]
VALENCE	SOF+RBV 24 W	250	41	16,40%	Foster 2011	Gruppe C/F: PEG/RBV 24 W	18	4	22,22%	0,74 [0,3;1,83]	0,69 [0,22;2,19]	-0,06 [-0,08;-0,04]
VALENCE	SOF+RBV 24 W	250	41	16,40%	Nelson 2010	Gruppe A: PEG/RBV	309	107	34,63%	0,47 [0,34;0,65]	0,37 [0,25;0,56]	-0,18 [-0,18;-0,18]
Gesamt		250	41	16,40%	Gesamt		394	120	30,46%	0,54 [0,39;0,74]	0,45 [0,3;0,67]	-0,14 [-0,14;-0,14]

Tabelle 4-164: Ergebnisse für Endpunkt Fatigue aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 24 Wochen vs. PEG/RBV 24 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
VALENCE	SOF+RBV 24 W	250	75	30,00%	Ascione 2010	Gruppe B	67	31	46,27%	0,65 [0,47;0,89]	0,5 [0,29;0,86]	-0,16 [-0,17;-0,15]
VALENCE	SOF+RBV 24 W	250	75	30,00%	Foster 2011	Gruppe C/F: PEG/RBV 24 W	18	4	22,22%	1,35 [0,56;3,27]	1,5 [0,48;4,71]	0,08 [0,06;0,1]
VALENCE	SOF+RBV 24 W	250	75	30,00%	Manns 2011	Gruppe A: PEG/RBV	230	52	22,61%	1,33 [0,98;1,8]	1,47 [0,97;2,21]	0,07 [0,07;0,08]
VALENCE	SOF+RBV 24 W	250	75	30,00%	Mangia 2010	Gruppe B: Standard	206	21	10,19%	2,94 [1,88;4,6]	3,78 [2,23;6,39]	0,2 [0,2;0,2]
VALENCE	SOF+RBV 24 W	250	75	30,00%	Nelson 2010	Gruppe A: PEG/RBV	309	125	40,45%	0,74 [0,59;0,94]	0,63 [0,44;0,9]	-0,1 [-0,11;-0,1]
Gesamt		250	75	30,00%	Gesamt		830	233	28,07%	1,07 [0,86;1,33]	1,1 [0,81;1,5]	0,02 [0,02;0,02]

Historischer Vergleich – SOF/RBV 24 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 3)

VALENCE (GT 3) vs. historische Studien Scotto 2008

Der historische Vergleich stellt gegenüber die Behandlungen über 24 Wochen mit täglich 400 mg Sofosbuvir und gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin vs. der Vergleichstherapie, d.h., der Anwendung von 48 Wochen Peginterferon (Dosierung entsprechend Fachinformation) in Kombination mit Ribavirin (Dosierung gewichtsabhängig entsprechend Fachinformation). Die verglichenen Therapieregime sind zugelassen zur Behandlung von therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 3.

Die Ergebnisse zu den verschiedenen UE-Endpunkten für historische Vergleiche zwischen den Regimen 24 Wochen SOF/RBV und 48 Wochen PEG/RBV (mit jeweils gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin) werden detailliert in Tabelle 4-165 und Tabelle 4-166 dargestellt.

Die Ergebnisse – bezogen jeweils auf die Gesamtbetrachtung des historischen Vergleichs - werden im Folgenden kurz zusammengefasst:

Ein **Abbruch wegen UE** trat unter SOF/RBV nur bei 0,40% der Patienten auf. Diese Rate ist um mehr als 30-fach geringer als unter PEG/RBV mit 12,59%. Entsprechend wird das RR mit 0,03 und einem 95%KI (0; 0,24) mit einer oberen Grenze deutlich unter 1 berechnet.

Über **Anämie** als UE wurde unter SOF/RBV mit einer Rate von 6,4% nur halb so häufig berichtet wie unter PEG/RBV mit einer Rate von 13,3%. Das RR liegt damit bei 0,48 (95%KI 0,26; 0,91).

Der historische Vergleich ergibt, die Anwendung von SOF/RBV über 24 Wochen vorteilhafter ist als die 48-wöchige Anwendung von PEG/RBV (jeweils mit gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin): Therapieabbrüche sind dramatisch seltener und auch Anämien wurden seltener beobachtet. Daraus ist ein Vorteil von SOF/RBV gegenüber der 48-wöchigen Anwendung von PEG/RBV abzuleiten.

Tabelle 4-165: Ergebnisse für Endpunkt Abbruch wegen UE aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 24 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 3)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
VALENCE alle Gruppen	SOF+RBV 24 W	250	1	0,40%	Scotto 2008	Gruppe A	71	10	14,08%	0,03 [0;0,22]	0,02 [0;0,2]	-0,14 [-0,14;-0,13]
VALENCE alle Gruppen	SOF+RBV 24 W	250	1	0,40%	Scotto 2008	Gruppe B	72	8	11,11%	0,04 [0;0,28]	0,03 [0;0,26]	-0,11 [-0,11;-0,1]
Gesamt		250	1	0,40%	Gesamt		143	18	12,59%	0,03 [0;0,24]	0,03 [0;0,21]	-0,12 [-0,12;-0,12]

Tabelle 4-166: Ergebnisse für Endpunkt Anämie aus weiteren Untersuchungen - SOF/RBV 24 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 3)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
VALENCE alle Gruppen	SOF+RBV 24 W	250	16	6,40%	Scotto 2008	Gruppe A	71	9	12,68%	0,5 [0,23;1,09]	0,47 [0,2;1,12]	-0,06 [-0,07;-0,06]
VALENCE alle Gruppen	SOF+RBV 24 W	250	16	6,40%	Scotto 2008	Gruppe B	72	10	13,89%	0,46 [0,22;0,97]	0,42 [0,18;0,98]	-0,07 [-0,08;-0,07]
Gesamt		250	16	6,40%	Gesamt		143	19	13,29%	0,48 [0,26;0,91]	0,45 [0,22;0,9]	-0,07 [-0,07;-0,07]

Historischer Vergleich – SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 24 Wochen (verglichene Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3)

NEUTRINO und ELECTRON vs. historische Studien Ascione 2010, Foster 2011, Lagging 2008, Manns 2011, ACCELERATE, Mangia 2010 und Nelson 2010

Der historische Vergleich stellt gegenüber die Behandlungen über 12 Wochen mit täglich 400 mg Sofosbuvir, gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin und wöchentlich 180µg Peginterferon alfa-2a vs. der Vergleichstherapie, d.h., der Anwendung von 24 Wochen Peginterferon (Dosierung entsprechend Fachinformation) in Kombination mit Ribavirin (Dosierung 800 mg täglich entsprechend Fachinformation). Die verglichenen Therapieregime sind zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3. Es wird angenommen, dass der HCV-Genotyp keinen Einfluss auf Art, Häufigkeit und Schwere der UE hat. Daher werden Studien berücksichtigt, die über UE auch bei Patienten mit anderen GT als GT 3 berichten: So wurden in der NEUTRINO-Studie keine Patienten mit CHC durch GT 3 eingeschlossen, in der ELECTRON-Studie umfasst der hier berücksichtigte Arm auch Patienten mit CHC durch GT 2. Relevant ist für die Beurteilung der UE jedoch der Vergleich der Therapieregime, weshalb der HCV-Genotyp unerheblich ist.

Die Ergebnisse zu den verschiedenen UE-Endpunkten aus historischen Vergleiche zwischen 12 Wochen SOF/PEG/RBV und 24 Wochen PEG/RBV werden detailliert in Tabelle 4-167 bis Tabelle 4-175 dargestellt.

Die Ergebnisse – bezogen jeweils auf die Gesamtbetrachtung des historischen Vergleichs - werden im Folgenden kurz zusammengefasst:

Die Rate der **UE** insgesamt war unter der 12-wöchigen Therapie mit SOF/PEG/RBV mit 94,97% etwas geringer als unter der 24-wöchigen Therapie mit PEG/RBV, wo sie bei 97,51% lag. Daraus resultiert ein RR von 0,97 (95%KI 0,95; 1).

Unter der Therapie mit SOF/PEG/RBV traten **SUE** bei 4 von 363 (1,18%) der therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3 auf. Unter der 24-wöchigen Therapie mit PEG/RBV war die Rate mehrfach höher (6,02%). Es resultiert ein RR von 0,2 mit einem sehr engen 95%KI (0,07; 0,53).

Ein **Abbruch wegen UE** trat unter SOF/PEG/RBV nur bei 2,66% der Patienten auf. Diese Rate ist nur halb so hoch wie unter PEG/RBV mit 5,18%. Entsprechend wird das RR mit 0,51 berechnet. Das 95%KI (0,26; 1,01) weist darauf hin, dass Unsicherheiten für dieses Ergebnis bestehen.

Bei der Prüfung der Anwendung von SOF/PEG/RBV an 250 Patienten trat kein **Todesfall** auf. In den berücksichtigten historischen Studien, in denen bei 624 Patienten die Anwendung von PEG/RBV geprüft wurde, kam es zu 3 Todesfällen.

Die Rate von **UE mit einer Schwere ≥ 3** war unter der Anwendung von SOF/PEG/RBV mit 49 von 338 (14,50%) betroffener Patienten numerisch häufiger als unter PEG/RBV mit 66 von 557 (11,85%) der Patienten. Das RR beträgt 1,22 (0,87; 1,73).

Für die Häufigkeit von **Schlaflosigkeit** als UE fanden sich bei dem historischen Vergleich der Anwendung von SOF/PEG/RBV mit der Anwendung von PEG/RBV kein Anhaltspunkt auf einen Unterschied (25,44% vs. 30,46%; RR 0,84; 95%KI 0,66; 1,06).

Über **Fatigue** als UE wurde unter SOF/PEG/RBV mit einer Rate von 58,28% doppelt so häufiger berichtet wie unter PEG/RBV mit einer Rate von 28,02%. Das RR liegt damit bei 2,08 (95%KI 1,8; 2,39).

Depression als UE trat unter SOF/PEG/RBV seltener auf als unter PEG/RBV (10,06% vs. 13,92%). Das RR liegt bei 0,72. Das 95%KI (0,47; 1,1) deutet an, dass Unsicherheiten in Bezug auf das Ergebnis bestehen.

Auch **Exantheme** waren unter den verglichenen Therapieregimen vergleichbar häufig, nämlich bei 18,64% der Patienten unter SOF/PEG/RBV und bei 18,12% der Patienten unter PEG/RBV (RR = 1,03; 95%KI (0,74; 1,42)).

Der historische Vergleich zwischen einer 12-wöchigen Therapie mit SOF/PEG/RBV und der 24-wöchigen Anwendung von PEG/RBV (entspricht jeweils der zugelassenen Anwendung bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3) zeigt, dass in Bezug auf UE das Sofosbuvir-basierte Regime Vorteile hat. Dies betrifft vor allem die Häufigkeit von SUE.

Tabelle 4-167: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 24 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	einarmig	327	310	94,80%	Ascione 2010	Gruppe B	67	60	89,55%	1,06 [0,97;1,15]	2,13 [0,85;5,35]	0,05 [0,05;0,06]
NEUTRINO	einarmig	327	310	94,80%	Foster 2011	Gruppe C+F: PEG/RBV	18	18	100,00%	0,95 [0,92;0,97]	-	-0,05 [-0,05;-0,05]
NEUTRINO	einarmig	327	310	94,80%	Lagging 2008	24 W	188	177	94,15%	1,01 [0,96;1,05]	1,13 [0,52;2,47]	0,01 [0,01;0,01]
NEUTRINO	einarmig	327	310	94,80%	ACCELERATE	Gruppe B	731	724	99,04%	0,96 [0,93;0,98]	0,18 [0,07;0,43]	-0,04 [-0,04;-0,04]
ELECTRON	Gruppe 4	11	11	100,00%	Ascione 2010	Gruppe B	67	60	89,55%	1,12 [1,03;1,21]	-	0,1 [0,1;0,11]
ELECTRON	Gruppe 4	11	11	100,00%	Foster 2011	Gruppe C+F: PEG/RBV	18	18	100,00%	1 [1;1]	-	0 [0;0]
ELECTRON	Gruppe 4	11	11	100,00%	Lagging 2008	24 W	188	177	94,15%	1,06 [1,02;1,1]	-	0,06 [0,06;0,06]
ELECTRON	Gruppe 4	11	11	100,00%	ACCELERATE	Gruppe B	731	724	99,04%	1,01 [1;1,02]	-	0,01 [0,01;0,01]
Gesamt		338	321	94,97%	Gesamt		1004	979	97,51%	0,97 [0,95;1]	0,48 [0,26;0,9]	-0,03 [-0,03;-0,03]

Tabelle 4-168: Ergebnisse für Endpunkt SUE aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 24 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapie-naiven Patienten mit CHC durch GT 3)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	einarmig	327	4	1,22%	Ascione 2010	Gruppe B	67	0	0,00%	-	-	0,01 [0,01;0,01]
NEUTRINO	einarmig	327	4	1,22%	Foster 2011	Gruppe C+F: PEG/RBV	18	0	0,00%	-	-	0,01 [0,01;0,01]
NEUTRINO	einarmig	327	4	1,22%	Manns 2011	Gruppe A	230	14	6,09%	0,2 [0,07;0,6]	0,19 [0,06;0,59]	-0,05 [-0,05;-0,05]
NEUTRINO	einarmig	327	4	1,22%	ACCELERATE	Gruppe B: 24 Wochen	731	44	6,02%	0,2 [0,07;0,56]	0,19 [0,07;0,54]	-0,05 [-0,05;-0,05]
NEUTRINO	einarmig	327	4	1,22%	Mangia. 2010	Standard Treatment	206	13	6,31%	0,19 [0,06;0,59]	0,18 [0,06;0,57]	-0,05 [-0,05;-0,05]
NEUTRINO	einarmig	327	4	1,22%	Nelson 2010	Gruppe A	309	23	7,44%	0,16 [0,06;0,47]	0,15 [0,05;0,45]	-0,06 [-0,06;-0,06]
ELECTRON	Gruppe 4	11	0	0,00%	Ascione 2010	Gruppe B	67	0	0,00%	-	-	0 [0;0]
ELECTRON	Gruppe 4	11	0	0,00%	Foster 2011	Gruppe C+F: PEG/RBV	18	0	0,00%	-	-	0 [0;0]
ELECTRON	Gruppe 4	11	0	0,00%	Manns 2011	Gruppe A	230	14	6,09%	-	-	-0,06 [-0,06;-0,06]
ELECTRON	Gruppe 4	11	0	0,00%	ACCELERATE	Gruppe B: 24 Wochen	731	44	6,02%	-	-	-0,06 [-0,06;-0,06]
ELECTRON	Gruppe 4	11	0	0,00%	Mangia 2010	Standard Treatment	206	13	6,31%	-	-	-0,06 [-0,06;-0,06]
ELECTRON	Gruppe 4	11	0	0,00%	Nelson 2010	Gruppe A	309	23	7,44%	-	-	-0,07 [-0,07;-0,07]
Gesamt		338	4	1,18%	Gesamt		1561	94	6,02%	0,2 [0,07;0,53]	0,19 [0,07;0,51]	-0,05 [-0,05;-0,05]

Tabelle 4-169: Ergebnisse für Endpunkt Abbruch aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 24 Wochen (verglichenen Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	einarmig	327	8	2,45%	Ascione 2010	Gruppe B	67	9	13,43%	0,18 [0,07;0,45]	0,16 [0,06;0,44]	-0,11 [-0,11;-0,11]
NEUTRINO	einarmig	327	8	2,45%	Foster 2011	Gruppe C+F: PEG/RBV	18	0	0,00%	-	-	0,02 [0,02;0,02]
NEUTRINO	einarmig	327	8	2,45%	Lagging 2008	Gruppe B	188	20	10,64%	0,23 [0,1;0,51]	0,21 [0,09;0,49]	-0,08 [-0,08;-0,08]
NEUTRINO	einarmig	327	8	2,45%	Manns 2011	Gruppe A	230	3	1,30%	1,88 [0,5;6,99]	1,9 [0,5;7,23]	0,01 [0,01;0,01]
NEUTRINO	einarmig	327	8	2,45%	ACCELERATE	Gruppe B: 24 Wochen	731	37	5,06%	0,48 [0,23;1,03]	0,47 [0,22;1,02]	-0,03 [-0,03;-0,03]
NEUTRINO	einarmig	327	8	2,45%	Nelson 2010	Gruppe A	309	11	3,56%	0,69 [0,28;1,69]	0,68 [0,27;1,71]	-0,01 [-0,01;-0,01]
ELECTRON	Gruppe 4	11	1	9,09%	Ascione 2010	Gruppe B	67	9	13,43%	0,68 [0,09;4,83]	0,64 [0,07;5,66]	-0,04 [-0,06;-0,03]
ELECTRON	Gruppe 4	11	1	9,09%	Foster 2011	Gruppe C+F: PEG/RBV	18	0	0,00%	-	-	0,09 [0,08;0,11]
ELECTRON	Gruppe 4	11	1	9,09%	Lagging 2008	Gruppe B	188	20	10,64%	0,85 [0,13;5,79]	0,84 [0,1;6,91]	-0,02 [-0,03;0]
ELECTRON	Gruppe 4	11	1	9,09%	Manns 2011	Gruppe A	230	3	1,30%	6,97 [0,79;61,71]	7,57 [0,72;79,35]	0,08 [0,06;0,09]
ELECTRON	Gruppe 4	11	1	9,09%	ACCELERATE	Gruppe B: 24 Wochen	731	37	5,06%	1,8 [0,27;11,95]	1,88 [0,23;15,05]	0,04 [0,03;0,06]
ELECTRON	Gruppe 4	11	1	9,09%	Nelson 2010	Gruppe A	309	11	3,56%	2,55 [0,36;18,07]	2,71 [0,32;23,07]	0,06 [0,04;0,07]
Gesamt		338	9	2,66%	Gesamt		1543	80	5,18%	0,51 [0,26;1,01]	0,5 [0,25;1,01]	-0,03 [-0,03;-0,03]

Tabelle 4-170: Ergebnisse für Endpunkt Tod aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 24 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	einarmig	327	0	0,00%	Ascione 2010	Gruppe B	67	0	0,00%	-	-	0 [0;0]
NEUTRINO	einarmig	327	0	0,00%	Foster 2011	Gruppe C+F: PEG/RBV	18	0	0,00%	-	-	0 [0;0]
NEUTRINO	einarmig	327	0	0,00%	Manns 2011	Gruppe A	230	2	0,87%	-	-	-0,01 [-0,01;-0,01]
NEUTRINO	einarmig	327	0	0,00%	Nelson 2010	Gruppe A	309	1	0,32%	-	-	0 [0;0]
ELECTRON	Gruppe 4	11	0	0,00%	Ascione 2010	Gruppe B	67	0	0,00%	-	-	0 [0;0]
ELECTRON	Gruppe 4	11	0	0,00%	Foster 2011	Gruppe C+F: PEG/RBV	18	0	0,00%	-	-	0 [0;0]
ELECTRON	Gruppe 4	11	0	0,00%	Manns 2011	Gruppe A	230	2	0,87%	-	-	-0,01 [-0,01;-0,01]
ELECTRON	Gruppe 4	11	0	0,00%	Nelson 2010	Gruppe A	309	1	0,32%	-	-	0 [0;0]
Gesamt		338	0	0,00%	Gesamt		624	3	0,48%	-	-	0 [0;0]

Tabelle 4-171: Ergebnisse für Endpunkt UE $\geq$ Grad 3 aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 24 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	einarmig	327	48	14,68%	Foster 2011	Gruppe C+F: PEG/RBV	18	2	11,11%	1,32 [0,35;5,01]	1,38 [0,31;6,18]	0,04 [0,02;0,05]
NEUTRINO	einarmig	327	48	14,68%	Manns 2011	Gruppe A	230	16	6,96%	2,11 [1,23;3,62]	2,3 [1,27;4,16]	0,08 [0,08;0,08]
NEUTRINO	einarmig	327	48	14,68%	Nelson 2010	Gruppe A: PEG/RBV	309	48	15,53%	0,94 [0,65;1,37]	0,94 [0,61;1,44]	-0,01 [-0,01;-0,01]
ELECTRON	Gruppe 4	11	1	9,09%	Foster 2011	Gruppe C+F: PEG/RBV	18	2	11,11%	0,82 [0,08;8]	0,8 [0,06;10,01]	-0,02 [-0,05;0,01]
ELECTRON	Gruppe 4	11	1	9,09%	Manns 2011	Gruppe A	230	16	6,96%	1,31 [0,19;8,98]	1,34 [0,16;11,12]	0,02 [0,01;0,04]
ELECTRON	Gruppe 4	11	1	9,09%	Nelson 2010	Gruppe A: PEG/RBV	309	48	15,53%	0,94 [0,65;1,37]	0,94 [0,61;1,44]	-0,01 [-0,01;-0,01]
Gesamt		338	49	14,50%	Gesamt		557	66	11,85%	1,22 [0,87;1,73]	1,26 [0,85;1,88]	0,03 [0,03;0,03]

Tabelle 4-172: Ergebnisse für Endpunkt Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 24 Wochen (verglichene Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	einarmig	327	81	24,77%	Ascione 2010	Gruppe B	67	9	13,43%	1,84 [0,98;3,49]	2,12 [1,01;4,47]	0,11 [0,11;0,12]
NEUTRINO	einarmig	327	81	24,77%	Foster 2011	Gruppe C+F: PEG/RBV	18	4	22,22%	1,11 [0,46;2,7]	1,15 [0,37;3,6]	0,03 [0,01;0,05]
NEUTRINO	einarmig	327	81	24,77%	Nelson 2010	Gruppe A	309	107	34,63%	0,72 [0,56;0,91]	0,62 [0,44;0,88]	-0,1 [-0,1;-0,1]
ELECTRON	Gruppe 4	11	5	45,45%	Ascione 2010	Gruppe B	67	9	13,43%	3,38 [1,39;8,22]	5,37 [1,35;21,33]	0,32 [0,27;0,37]
ELECTRON	Gruppe 4	11	5	45,45%	Foster 2011	Gruppe C+F: PEG/RBV	18	4	22,22%	2,05 [0,69;6,02]	2,92 [0,57;14,82]	0,23 [0,17;0,3]
ELECTRON	Gruppe 4	11	5	45,45%	Nelson 2010	Gruppe A	309	107	34,63%	1,31 [0,67;2,55]	1,57 [0,47;5,27]	0,11 [0,06;0,15]
Gesamt		338	86	25,44%	Gesamt		394	120	30,46%	0,84 [0,66;1,06]	0,78 [0,56;1,08]	-0,05 [-0,05;-0,05]

Tabelle 4-173: Ergebnisse für Endpunkt Fatigue aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 24 Wochen (verglichenen Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	einarmig	327	192	58,72%	Ascione 2010	Gruppe B	67	31	46,27%	1,27 [0,97;1,67]	1,65 [0,97;2,8]	0,12 [0,12;0,13]
NEUTRINO	einarmig	327	192	58,72%	Foster 2011	Gruppe C+F: PEG/RBV	18	4	22,22%	2,64 [1,11;6,3]	4,98 [1,6;15,45]	0,36 [0,34;0,39]
NEUTRINO	einarmig	327	192	58,72%	Manns 2011	Gruppe A	230	52	22,61%	2,6 [2,01;3,35]	4,87 [3,33;7,11]	0,36 [0,36;0,36]
NEUTRINO	einarmig	327	192	58,72%	Mangia. 2010	Standard Treatment	206	21	10,19%	5,76 [3,8;8,73]	12,53 [7,58;20,7]	0,49 [0,48;0,49]
NEUTRINO	einarmig	327	192	58,72%	Nelson 2010	Gruppe A	309	125	40,45%	1,45 [1,23;1,71]	2,09 [1,53;2,87]	0,18 [0,18;0,19]
ELECTRON	Gruppe 4	11	5	45,45%	Ascione 2010	Gruppe B	67	31	46,27%	0,98 [0,49;1,97]	0,97 [0,27;3,48]	-0,01 [-0,06;0,04]
ELECTRON	Gruppe 4	11	5	45,45%	Foster 2011	Gruppe C+F: PEG/RBV	18	4	22,22%	2,05 [0,69;6,02]	2,92 [0,57;14,82]	0,23 [0,17;0,3]
ELECTRON	Gruppe 4	11	5	45,45%	Manns 2011	Gruppe A	230	52	22,61%	2,01 [1,01;4,01]	2,85 [0,84;9,72]	0,23 [0,18;0,27]
ELECTRON	Gruppe 4	11	5	45,45%	Mangia 2010	Standard Treatment	206	21	10,19%	4,46 [2,08;9,57]	7,34 [2,06;26,13]	0,35 [0,31;0,4]
ELECTRON	Gruppe 4	11	5	45,45%	Nelson 2010	Gruppe A	309	125	40,45%	1,12 [0,58;2,18]	1,23 [0,37;4,11]	0,05 [0;0,1]
Gesamt		338	197	58,28%	Gesamt		830	233	28,07%	2,08 [1,8;2,39]	3,58 [2,75;4,66]	0,3 [0,3;0,3]

Tabelle 4-174: Ergebnisse für Endpunkt Depression aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 24 Wochen (vergichene Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	einarmig	327	31	9,48%	Nelson 2010	Gruppe A	309	43	13,92%	0,68 [0,44;1,05]	0,65 [0,4;1,06]	-0,04 [-0,05;-0,04]
ELECTRON	Gruppe 4	11	3	27,27%	Nelson 2010	Gruppe A	309	43	13,92%	1,96 [0,72;5,35]	2,32 [0,59;9,09]	0,13 [0,1;0,17]
Gesamt		338	34	10,06%	Gesamt		309	43	13,92%	0,72 [0,47;1,1]	0,69 [0,43;1,12]	-0,04 [-0,04;-0,04]

Tabelle 4-175: Ergebnisse für Endpunkt Exanthem (*rash*) aus weiteren Untersuchungen - SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 24 Wochen (vergichene Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 3)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
NEUTRINO	einarmig	327	60	18,35%	Nelson 2010	Gruppe A	309	56	18,12%	1,01 [0,73;1,41]	1,02 [0,68;1,52]	0 [0;0]
ELECTRON	Gruppe 4	11	3	27,27%	Nelson 2010	Gruppe A	309	56	18,12%	1,5 [0,56;4,07]	1,69 [0,44;6,59]	0,09 [0,06;0,13]
Gesamt		338	63	18,64%	Gesamt		309	56	18,12%	1,03 [0,74;1,42]	1,04 [0,69;1,54]	0,01 [0;0,01]

Historischer Vergleich – SOF/RBV 24 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 2,3 und HIV-Ko-Infektion)

PHOTON vs. historische Studien Rodriguez-Torres 2012, Sulkowski 2013a; und Sulkowski 2013b

Der historische Vergleich stellt gegenüber die Behandlungen über 24 Wochen mit täglich 400 mg Sofosbuvir und gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin vs. der Vergleichstherapie, nämlich die Anwendung von Peginterferon (Dosierung entsprechend Fachinformation) sowie Ribavirin (Dosierung gewichtsabhängig entsprechend Fachinformation) über 48 Wochen. Dies entspricht einerseits dem Sofosbuvir-basierten Regime und andererseits der zugelassenen Therapie von PEG/RBV bei vorbehandelten Patienten mit CHC durch GT 2 und 3. Der abzuleitende Nutzen aus diesem historischen Vergleich betrifft die verglichenen Therapieregime bei Patienten mit CHC und HIV-Ko-Infektion. Bedingt durch die Zulassung von Sofosbuvir ist ein Zusatznutzen für therapieerfahrene Patienten mit GT 2 und 3-Infektion abzuleiten.

Die Ergebnisse zu den verschiedenen UE-Endpunkten aus historischen Vergleichen zwischen 24 Wochen SOF/RBV und 48 Wochen PEG/RBV (RBV jeweils gewichtsabhängig dosiert) bei Patienten mit HIV-Ko-Infektion werden detailliert in Tabelle 4-176 bis Tabelle 4-182 dargestellt. Dabei werden aus der PHOTON-Studie Ergebnisse für Patienten mit CHC durch GT 1, 2 und 3 berücksichtigt, die über 24 Wochen mit Sofosbuvir und Ribavirin behandelt wurden. In den historischen Studien wurden Patienten überwiegend mit GT 1 und einzelne Patienten mit GT 4 und 6 eingeschlossen (s. Tabelle 4-93), die über 48 Wochen mit Peginterferon alfa2-a und gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin behandelt wurden, also dem Therapieregime, das auch zur Behandlung von therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 2,3 und HIV-Ko-Infektion zugelassen ist.

Die Ergebnisse – bezogen jeweils auf die Gesamtbetrachtung des historischen Vergleichs – werden im Folgenden kurz zusammengefasst:

Die Rate von **UE** war unter der 24-wöchigen Therapie mit SOF/RBV etwas niedriger als unter der 48-wöchigen Therapie mit PEG/RBV. Unter der Sofosbuvir-basierten Therapie lag die Rate bei 92,26%, unter der Vergleichstherapie bei 96,68%. Daraus ergibt sich das RR von 0,95 (95%KI 0,91; 1).

SUE traten bei 9 von 155 (5,81%) der mit SOF/RBV behandelten Patienten auf und damit deutlich seltener als unter PEG/RBV bei 55 von 331 (16,62%) der Patienten. Es ergibt sich ein RR von 0,35 mit einem 95%KI (0,18; 0,69).

Unter den 155 mit SOF/RBV behandelten Patienten kam es zu keinem Todesfall; während bei der Prüfung von PEG/RBV an 331 Patienten 2 **Todesfälle** auftraten.

Ein **Abbruch wegen UE** war unter SOF/RBV mit einer Rate von 2,58% (4 von 155 Patienten) seltener als unter PEG/RBV mit einer Rate von 7,85% (26 von 331 Patienten). Es resultiert ein RR von 0,33 mit einem engen 95%KI (0,15; 0,71).

Schlaflosigkeit als UE trat unter SOF/RBV seltener, nämlich bei 14,84% der Patienten auf, unter PEG/RBV dagegen bei 27,79%. Das RR von 0,53 zeigt einen Vorteil für das Sofosbuvir-basierte Regime, und das 95%KI (0,35; 0,81) zeigt ein recht sicheres Ergebnis an.

Der historische Vergleich zur Häufigkeit von **Fatigue** liefert kein sicheres Ergebnis: Diese UE trat bei 38,71% der Patienten unter SOF/RBV und 45,32% der Patienten unter PEG/RBV auf, so dass das RR bei 0,85 (95%KI 0,68; 1,08) liegt.

Eine **Anämie** trat bei 16 von 155 (11,40%) der Patienten unter SOF/RBV auf und damit weniger als halb so oft wie unter der Therapie mit PEG/RBV, wo 102 von 331 (30,82%) der Patienten betroffen waren. Daraus ergibt sich das RR von 0,33 mit einem sehr engen 95%KI (0,2; 0,55).

Der historische Vergleich ergibt für die Anwendung eines 24-wöchigen Regimes aus SOF/RBV zeigt einen Vorteil für das Auftreten von UE im Vergleich zur 48-wöchigen Anwendung von PEG/RBV bei Patienten mit HIV-Ko-Infektion, denn SUE, Therapieabbrüche und Anämien treten seltener auf.

Tabelle 4-176: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen – SOF/RBV 24 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 2 und 3 und HIV-Ko-Infektion)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
PHOTON Gruppe B+C	Group 2 + Group 3	155	143	92,26%	Sulkowski 2013a	Gruppe A: P-R	34	34	100%	0,92 [0,88;0,97]	-	-0,08 [-0,08;-0,08]
PHOTON Gruppe B+C	Group 2 + Group 3	155	143	92,26%	Rodriguez 2012	Gruppe B	275	264	96,00%	0,96 [0,91;1,01]	0,5 [0,21;1,15]	-0,04 [-0,04;-0,04]
PHOTON Gruppe B+C	Group 2 + Group 3	155	143	92,26%	Sulkowski 2013b	Alle Grup- pen mit P-R	22	22	100%	0,92 [0,88;0,97]	-	-0,08 [-0,08;-0,08]
Gesamt		155	143	92,26%	Gesamt		331	320	96,68%	0,95 [0,91;1]	0,41 [0,18;0,95]	-0,04 [-0,05;-0,04]

Tabelle 4-177: Ergebnisse für Endpunkt SUE aus weiteren Untersuchungen – SOF/RBV 24 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 2 und 3 und HIV-Ko-Infektion)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
PHOTON Gruppe B+C	Group 2 + Group 3	155	9	5,81%	Sulkowski 2013a	Gruppe A: P-R	34	7	20,59%	0,28 [0,11;0,7]	0,24 [0,08;0,69]	-0,15 [-0,16;-0,14]
PHOTON Gruppe B+C	Group 2 + Group 3	155	9	5,81%	Rodriguez 2012	Gruppe B	275	46	16,73%	0,35 [0,17;0,69]	0,31 [0,15;0,65]	-0,11 [-0,11;-0,11]
PHOTON Gruppe B+C	Group 2 + Group 3	155	9	5,81%	Sulkowski 2013b	Alle Grup- pen mit P-R	22	2	9,09%	0,64 [0,15;2,77]	0,62 [0,12;3,06]	-0,03 [-0,04;-0,02]
Gesamt		155	9	5,81%	Gesamt		331	55	16,62%	0,35 [0,18;0,69]	0,31 [0,15;0,64]	-0,11 [-0,11;-0,11]

Tabelle 4-178: Ergebnisse für Endpunkt Tod aus weiteren Untersuchungen – SOF/RBV 24 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapie-regime zugelassen bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 2 und 3 und HIV-Ko-Infektion)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
PHOTON Gruppe B+C	Group 2 + Group 3	155	0	0,00%	Sulkowski 2013a	Gruppe A: P-R	34	0	0,00%	-	-	0 [0;0]
PHOTON Gruppe B+C	Group 2 + Group 3	155	0	0,00%	Rodriguez 2012	Gruppe B	275	2	0,73%	-	-	-0,01 [-0,01;-0,01]
PHOTON Gruppe B+C	Group 2 + Group 3	155	0	0,00%	Sulkowski 2013b	Alle Grup- pen mit P-R	22	0	0,00%	-	-	0 [0;0]
Gesamt		155	0	0,00%	Gesamt		331	2	0,60%	-	-	-0,01 [-0,01;-0,01]

Tabelle 4-179: Ergebnisse für Endpunkt Abbruch aus weiteren Untersuchungen – SOF/RBV 24 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Thera-pieregime zugelassen bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 2 und 3 und HIV-Ko-Infektion)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
PHOTON Gruppe B+C	Group 2 + Group 3	155	4	2,58%	Sulkowski 2013a	Gruppe A: P-R	34	3	8,82%	0,29 [0,07;1,25]	0,27 [0,06;1,28]	-0,06 [-0,07;-0,06]
PHOTON Gruppe B+C	Group 2 + Group 3	155	4	2,58%	Rodriguez- Torres 2012	Gruppe B	275	23	8,36%	0,31 [0,11;0,88]	0,29 [0,1;0,86]	-0,06 [-0,06;-0,06]
PHOTON Gruppe B+C	Group 2 + Group 3	155	4	2,58%	Sulkowski 2013b	Alle Grup- pen mit P-R	22	0	0,00%	-	-	0,03 [0,03;0,03]
Gesamt		155	4	2,58%	Gesamt		331	26	7,85%	0,33 [0,15;0,71]	0,31 [0,14;0,7]	-0,05 [-0,05;-0,05]

Tabelle 4-180: Ergebnisse für Endpunkt Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen – SOF/RBV 24 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 2 und 3 und HIV-Ko-Infektion)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
PHOTON Gruppe B+C	Group 2 + Group 3	155	23	14,84%	Sulkowski 2013a	Gruppe A: P-R	34	9	26,47%	0,56 [0,29;1,1]	0,48 [0,2;1,17]	-0,12 [-0,13;-0,1]
PHOTON Gruppe B+C	Group 2 + Group 3	155	23	14,84%	Rodriguez 2012	Gruppe B	275	78	28,36%	0,52 [0,34;0,8]	0,44 [0,26;0,74]	-0,14 [-0,14;-0,13]
PHOTON Gruppe B+C	Group 2 + Group 3	155	23	14,84%	Sulkowski 2013b	Alle Grup- pen mit P-R	22	5	22,73%	0,65 [0,28;1,54]	0,59 [0,2;1,76]	-0,08 [-0,1;-0,06]
Gesamt		155	23	14,84%	Gesamt		331	92	27,79%	0,53 [0,35;0,81]	0,45 [0,27;0,75]	-0,13 [-0,13;-0,13]

Tabelle 4-181: Ergebnisse für Endpunkt Fatigue aus weiteren Untersuchungen – SOF/RBV 24 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 2 und 3 und HIV-Ko-Infektion)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
PHOTON Gruppe B+C	Group 2 + Group 3	155	60	38,71%	Sulkowski 2013a	Gruppe A: P-R	34	12	35,29%	1,1 [0,67;1,8]	1,16 [0,53;2,51]	0,03 [0,02;0,05]
PHOTON Gruppe B+C	Group 2 + Group 3	155	60	38,71%	Rodriguez 2012	Gruppe B	275	129	46,91%	0,83 [0,65;1,04]	0,71 [0,48;1,07]	-0,08 [-0,09;-0,08]
PHOTON Gruppe B+C	Group 2 + Group 3	155	60	38,71%	Sulkowski 2013b	Alle Grup- pen mit P-R	22	9	40,91%	0,95 [0,55;1,62]	0,91 [0,37;2,26]	-0,02 [-0,05;0]
Gesamt		155	60	38,71%	Gesamt		331	150	45,32%	0,85 [0,68;1,08]	0,85 [1,12;0,68]	0 [-0,06;0]

Tabelle 4-182: Ergebnisse für Endpunkt Anämie aus weiteren Untersuchungen – SOF/RBV 24 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapieerfahrenen Patienten mit CHC durch GT 2 und 3 und HIV-Ko-Infektion)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
PHOTON Gruppe B+C	Group 2 + Group 3	155	16	10,32%	Sulkowski 2013a	Gruppe A: P-R	34	9	26,47%	0,39 [0,19;0,81]	0,32 [0,13;0,8]	-0,16 [-0,17;-0,15]
PHOTON Gruppe B+C	Group 2 + Group 3	155	16	10,32%	Rodriguez 2012	Gruppe B	275	89	32,36%	0,32 [0,19;0,52]	0,24 [0,14;0,43]	-0,22 [-0,22;-0,22]
PHOTON Gruppe B+C	Group 2 + Group 3	155	16	10,32%	Sulkowski 2013b	Alle Grup- pen mit P-R	22	4	18,18%	0,57 [0,21;1,54]	0,52 [0,16;1,72]	-0,08 [-0,09;-0,06]
Gesamt		155	16	10,32%	Gesamt		331	102	30,82%	0,33 [0,2;0,55]	0,26 [0,15;0,46]	-0,2 [-0,21;-0,2]

Historischer Vergleich – SOF/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 2 und HIV-Ko-Infektion)

PHOTON vs. historische Studien Carrat 2004, Laguno 2004 und Laguno 2009

Der historische Vergleich stellt gegenüber die Behandlungen über 12 Wochen mit täglich 400 mg Sofosbuvir und gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin vs. der Vergleichstherapie, die in der Anwendung der Kombination aus Peginterferon (Dosierung entsprechend Fachinformation) sowie Ribavirin (Dosierung entsprechend Fachinformation) über 48 Wochen besteht. Die verglichenen Therapieregime sind zugelassen zur Behandlung von therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 2 und HIV-Ko-Infektion.

Die Ergebnisse zu den verschiedenen UE-Endpunkten aus historischen Vergleichen zwischen 12 Wochen SOF/RBV und 48 Wochen PEG/RBV werden detailliert in Tabelle 4-183 bis Tabelle 4-189 dargestellt.

Die Ergebnisse – bezogen jeweils auf die Gesamtbetrachtung des historischen Vergleichs – werden im Folgenden kurz zusammengefasst:

Die Häufigkeit von **UE** insgesamt war unter SOF/RBV mit 57 von 68 (83,82%) der Patienten geringer als unter PEG/RBV mit 175 von 182 (96,15%) Patienten, woraus sich ein RR von 0,87 (95%KI 0,78; 0,97) ergibt.

SUE traten bei 5 von 68 (7,35%) der Patienten unter SOF/RBV auf und bei 9 von 194 (4,64%) Patienten unter PEG/RBV. Das RR liegt bei 1,58, doch weist das 95%KI (0,55; 4,56) auf die großen Unsicherheiten für dieses Ergebnis hin.

Ein **Therapieabbruch wegen UE** war unter SOF/RBV bei 3 von 68 (4,41%) Patienten erforderlich. Unter PEG/RBV wurde die Therapie bei 36 von 234 (15,38%) Patienten abgebrochen. Die Rate war also unter PEG/RBV mehr als dreimal so hoch, was sich in einem RR von 0,29 (95%KI 0,09; 0,9) niederschlägt.

Unter der Therapie mit SOF/RBV trat ein **Todesfall** auf (1 von 68) unter der Therapie mit PEG/RBV wurden unter 194 Patienten 5 Todesfälle beobachtet. Daraus ergibt sich das RR von 0,57 (95%KI 0,07; 4,8).

Auch **UE mit einer Schwere ≥ 3** traten unter SOF/RBV deutlich seltener auf, nämlich bei 7 von 68 (10,29%) Patienten. Unter PEG/RBV traten entsprechende UE bei 100 von 182 (54,95%) Patienten auf. Die Rate war also unter SOF/RBV fünffach niedriger, was auch in dem RR von 0,19 mit einem engen 95%KI (0,09; 0,38) zum Ausdruck kommt.

Schlaflosigkeit als UE wurde unter SOF/RBV für 20,59% der Patienten angegeben und war damit genauso häufig wie unter PEG/RBV mit einer Rate von 20,33%. Es resultiert dementsprechend ein RR von 1,01 (95%KI 0,61; 1,68).

Eine **Anämie** wurde unter SOF/RBV für 6 von 68 (8,82%) der Patienten berichtet und war unter PEG/RBV mit 82 von 234 (35,04%) der Patienten viermal häufiger. Dieser deutliche Unterschied zeigt sich auch in dem RR von 0,25 mit einem engen 95%KI (0,11; 0,55).

Für die Therapieregime, die bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 2 und einer Ko-Infektion durch HIV zugelassen sind, waren unter dem 12-wöchigen Regime mit SOF/RBV fast alle analysierten UE (außer Schlaflosigkeit) seltener als unter 48 Wochen PEG/RBV. Der Vorteil war besonders ausgeprägt bei SUE, Therapieabbruch wegen UE, UE mit einer Schwere ≥ 3 und Anämie. Der historische Vergleich ergibt somit einen Vorteil für die Sofosbuvir-basierte Therapie.

Tabelle 4-183: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen – SOF/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 2 und HIV-Ko-Infektion)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
PHOTON Gruppe A	Group 1	68	57	83,82%	Laguno 2009	Gruppe B: PEG2a/RBV	96	93	96,88%	0,87 [0,77;0,97]	0,17 [0,04;0,62]	-0,13 [-0,14;-0,13]
PHOTON Gruppe A	Group 1	68	57	83,82%	Laguno 2009	Gruppe A: PEG2b/RBV	86	82	95,35%	0,88 [0,78;0,99]	0,25 [0,08;0,83]	-0,12 [-0,12;-0,11]
Gesamt		68	57	83,82%	Gesamt		182	175	96,15%	0,87 [0,78;0,97]	0,21 [0,08;0,56]	-0,12 [-0,13;-0,12]

Tabelle 4-184: Ergebnisse für Endpunkt SUE aus weiteren Untersuchungen – SOF/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 2 und HIV-Ko-Infektion)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
PHOTON Gruppe A	Group 1	68	5	7,35%	Carrat 2004	Gruppe: PEG2b/RBV	194	9	4,64%	1,58 [0,55;4,56]	1,63 [0,53;5,05]	0,03 [0,02;0,03]
Gesamt		68	5	7,35%	Gesamt		194	9	4,64%	1,58 [0,55;4,56]	1,63 [0,53;5,05]	0,03 [0,02;0,03]

Tabelle 4-185: Ergebnisse für Endpunkt Abbruch aus weiteren Untersuchungen – SOF/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 2 und HIV-Ko-Infektion)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
PHOTON Gruppe A	Group 1	68	3	4,41%	Laguno 2009	Gruppe B: PEG2a/RBV	96	12	12,50%	0,35 [0,1;1,2]	0,32 [0,09;1,19]	-0,08 [-0,08;-0,08]
PHOTON Gruppe A	Group 1	68	3	4,41%	Laguno 2009	Gruppe A: PEG2b/RBV	86	7	8,14%	0,54 [0,15;2,02]	0,52 [0,13;2,09]	-0,04 [-0,04;-0,03]
PHOTON Gruppe A	Group 1	68	3	4,41%	Laguno 2004	Gruppe A: PEG2b/RBV	52	17	32,69%	0,13 [0,04;0,44]	0,1 [0,03;0,35]	-0,28 [-0,29;-0,27]
Gesamt		68	3	4,41%	Gesamt		234	36	15,38%	0,29 [0,09;0,9]	0,25 [0,08;0,85]	-0,11 [-0,11;-0,11]

Tabelle 4-186: Ergebnisse für Todesfälle aus weiteren Untersuchungen – SOF/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 2 und HIV-Ko-Infektion)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
PHOTON Gruppe A	Group 1	68	1	1,47%	Carrat 2004	Gruppe: PEG2b/RBV	194	5	2,58%	0,57 [0,07;4,8]	0,56 [0,06;4,92]	-0,01 [-0,01;-0,01]
Gesamt		68	1	1,47%	Gesamt		194	5	2,58%	0,57 [0,07;4,8]	0,56 [0,06;4,92]	-0,01 [-0,01;-0,01]

Tabelle 4-187: Ergebnisse für Endpunkt UE $\geq$ Grad 3 aus weiteren Untersuchungen – SOF/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 2 und HIV-Ko-Infektion)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
PHOTON Gruppe A	Group 1	68	7	10,29%	Laguno 2009	Gruppe B: PEG2a/RBV	96	60	62,50%	0,16 [0,08;0,34]	0,07 [0,03;0,17]	-0,52 [-0,53;-0,51]
PHOTON Gruppe A	Group 1	68	7	10,29%	Laguno 2009	Gruppe A: PEG2b/RBV	86	40	46,51%	0,22 [0,11;0,46]	0,13 [0,05;0,32]	-0,36 [-0,37;-0,35]
Gesamt		68	7	10,29%	Gesamt		182	100	54,95%	0,19 [0,09;0,38]	0,09 [0,04;0,22]	-0,45 [-0,45;-0,44]

Tabelle 4-188: Ergebnisse für Endpunkt Schlaflosigkeit aus weiteren Untersuchungen – SOF/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 2 und HIV-Ko-Infektion)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
PHOTON Gruppe A	Group 1	68	14	20,59%	Laguno 2009	Gruppe B: PEG2a/RBV	96	28	29,17%	0,71 [0,4;1,24]	0,63 [0,3;1,31]	-0,09 [-0,09;-0,08]
PHOTON Gruppe A	Group 1	68	14	20,59%	Laguno 2009	Gruppe A: PEG2b/RBV	86	19	22,09%	0,93 [0,5;1,72]	0,91 [0,42;1,99]	-0,02 [-0,02;-0,01]
PHOTON Gruppe A	Group 1	68	14	20,59%	Laguno 2004	Gruppe A: PEG2b/RBV	52	21	40,38%	0,51 [0,29;0,9]	0,38 [0,17;0,86]	-0,2 [-0,21;-0,18]
PHOTON Gruppe A	Group 1	68	14	20,59%	Carrat 2004	Gruppe: PEG2b/RBV	194	19	9,79%	2,1 [1,12;3,96]	2,39 [1,12;5,08]	0,11 [0,1;0,11]
Gesamt		68	14	20,59%	Gesamt		428	87	20,33%	1,01 [0,61;1,68]	1,02 [0,54;1,91]	0 [0;0,01]

Tabelle 4-189: Ergebnisse für Endpunkt Anämie aus weiteren Untersuchungen – SOF/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48 Wochen (Therapieregime zugelassen bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 2 und HIV-Ko-Infektion)

Patienten Gruppe 1 (Verum)					Patienten Gruppe 2 (Komparator)					Gruppe 1 vs. Gruppe 2		
Studie	Arm	N	n	%	Studie	Arm	N	n	%	RR [95%KI]	OR [95%KI]	ARR [95%KI]
PHOTON Gruppe A	Group 1	68	6	8,82%	Laguno 2009	Gruppe B: PEG2a/RBV	96	27	28,13%	0,31 [0,14;0,72]	0,25 [0,1;0,64]	-0,19 [-0,2;-0,19]
PHOTON Gruppe A	Group 1	68	6	8,82%	Laguno 2009	Gruppe A: PEG2b/RBV	86	24	27,91%	0,32 [0,14;0,73]	0,25 [0,1;0,65]	-0,19 [-0,2;-0,18]
PHOTON Gruppe A	Group 1	68	6	8,82%	Laguno 2004	Gruppe A: PEG2b/RBV	52	31	59,62%	0,15 [0,07;0,33]	0,07 [0,02;0,18]	-0,51 [-0,52;-0,5]
Gesamt		68	6	8,82%	Gesamt		234	82	35,04%	0,25 [0,11;0,55]	0,18 [0,07;0,43]	-0,26 [-0,27;-0,26]

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

4.3.2.3.7.3 Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – 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 4-190: Operationalisierung von Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
FUSION	Mittlere Veränderung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Behandlungswoche 12 und 16 sowie Woche 4, 8 und 12 nach Therapieende gegenüber Ausgangswert (Baseline). Die Beurteilung erfolgte mittels folgender Instrumente: • SF-36: Allgemeiner(e) Gesundheitszustand/Lebensqualität • CLDQ-HCV: krankheitsspezifische Lebensqualität • FACIT-F: Fatigue • WPAI: Hep C: Arbeitsproduktivität, allgemeine Aktivität.
NEUTRINO	Mittlere Veränderung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Behandlungswoche 12 sowie Woche 4, 12 und 24 nach Therapieende gegenüber Ausgangswert (Baseline). Die Beurteilung erfolgte mittels folgender Instrumente: • SF-36: Allgemeiner(e) Gesundheitszustand/Lebensqualität • CLDQ-HCV: krankheitsspezifische Lebensqualität • FACIT-F: Fatigue
PHOTON	Zm Zeitpunkt der Dossier-Erstellung lagen Ergebnisse zur Lebensqualität noch nicht vor; daher wird die Operationalisierung hier nicht dargestellt.
Hassanein et al. 2004	Allgemeiner(e) Gesundheitszustand/Lebensqualität (SF-36): Patientenberichteter Fragebogen, erhoben vor jeder klinischen Behandlung oder Konsultation zur Baseline, Woche 2, 12, 24 und 48 sowie in der Nachbeobachtungswoche 24.

SF-36

Der SF-36 erfasst acht mit Skalenwerten (0-100) bewerteten Domänen, die sich konzeptuell in die zwei Bereiche körperliche Gesundheit (Physical Component Summary – PCS) und psychische Gesundheit (Mental Component Summary – MCS) einordnen und zusammenfassen lassen: Vitalität, körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, körperliche Rollenfunktion, emotionale Rollenfunktion, soziale Funktionsfähigkeit und psychisches Wohlbefinden (60). Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Endpunkt der patientenberichteten, gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die zusammengefassten Scores bzw. Subscores SF-36 PCS und SF-36 MCS dargestellt. Höhere Werte des SF-36 zeigen eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität an.

In der Studie FUSION hatten die Patienten den Fragebogen zu Woche 0 (Baseline), 12, 16 und zu Woche 4, 8, 12 der Nachbeobachtungsphase (ab Therapieende) zu beantworten. Im Folgenden werden die Ergebnisse zu Studienbeginn (Baseline) und Therapieende (EOT) der jeweiligen Studiengruppe dargestellt

In der Studie NEUTRINO hatten die Patienten den Fragebogen zu Woche 0 (Baseline), 12 und zu Woche 4, 12, 24 der Nachbeobachtung zu beantworten. Im Folgenden werden die Ergebnisse zu Studienbeginn (Baseline), Therapieende (EOT) und der 12. und 24. Nachbeobachtungswoche dargestellt.

In der Studie Hassanein et al. 2004 hatten die Patienten den Fragebogen zu Woche 0 (Baseline), 2, 12, 24, 48 und zu Woche 24 der Nachbeobachtung (ab Therapieende) zu beantworten. Im Folgenden werden die Ergebnisse zu Studienbeginn (Baseline), Therapieende (EOT) und der 24. Nachbeobachtungswoche relevanter Studiengruppe dargestellt.

CLDQ-HCV

Bei dem Instrument Chronic Liver Disease Questionnaire-HCV (CLDQ-HCV) handelt es sich um ein krankheitsspezifisches gesundheitsbezogenes Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit Hepatitis C. Der Fragebogen umfasst sechs Subskalen: Erschöpfung, Aktivität, emotionale Funktion, abdominale Symptome, systemische Symptome und Sorgen. Für diese Subskalen werden Mittelwerte berechnet. Zudem wird ein Gesamtmittelwert über alle 29 Items gebildet, die jeweils auf einer Sieben-Punkte-Skala bewertet werden (218).

In der Studie FUSION hatten die Patienten den Fragebogen zu Woche 0 (Baseline), 12, 16 und zu Woche 4, 8, 12 der Nachbeobachtung zu beantworten. Höhere Werte stehen für eine geringere Symptommfrequenz und somit für eine bessere Lebensqualität. Im Folgenden werden die Ergebnisse zu Studienbeginn (Baseline) und Therapieende (EOT) je Studiengruppe dargestellt.

In der Studie NEUTRINO hatten die Patienten den Fragebogen zu Woche 0 (Baseline), 12 und zu Woche 4, 12, 24 der Nachbeobachtung zu beantworten. Höhere Werte stehen für eine geringe Symptommfrequenz und somit für eine bessere Lebensqualität. Im Folgenden werden die Ergebnisse zu Studienbeginn (Baseline), Therapieende (EOT) und der 12. und 24. Nachbeobachtungswoche dargestellt.

FACIT-F

Der Fragebogen Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F) ist ein validiertes, symptomspezifisches Instrument, mit dem das Symptom „Fatigue“ der Patienten erfasst wird. Dieser Fragebogen besteht aus fünf Subskalen: körperliches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden, funktionales Wohlbefinden und einer zusätzlichen Skala zu Fatigue. Die Skalenwerte liegen zwischen 0 (am besten) und 4 (am schlechtesten) (219). Höhere Werte stehen also für eine ausgeprägte Symptomatik und somit für eine Verschlechterung der Lebensqualität. In der Studie FUSION werden die Er-

gebnisse zum Gesamtscore und zum Subscore FACIT-F Trial Outcome Index berichtet. Der Gesamtscore fasst alle fünf Subskalen zusammen, daher werden die Ergebnisse des Gesamtscores dargestellt.

In der Studie FUSION hatten die Patienten den Fragebogen zu Woche 0 (Baseline), 12, 16 und zu Woche 4, 8, 12 der Nachbeobachtung zu beantworten. Im Folgenden werden die Ergebnisse zu Studienbeginn (Baseline) und Therapieende (EOT) je Studiengruppe dargestellt.

In der Studie NEUTRINO hatten die Patienten den Fragebogen zu Woche 0 (Baseline), 12 und zu Woche 4, 12, 24 der Nachbeobachtung zu beantworten. Im Folgenden werden die Ergebnisse zu Studienbeginn (Baseline), Therapieende (EOT) und der 12. und 24. Nachbeobachtungswoche dargestellt.

WPAI: Hep C

Zur Erfassung der Arbeitsproduktivität und der normalen täglichen Aktivität bei Patienten mit Hepatitis C, wird der Fragebogen Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, Hepatitis C (WPAI: Hep C) in der Studie FUSION verwendet.

Die Patienten mussten anhand jeweils einer Skala zu Woche 0 (Baseline), 12, 16 und zu Woche 4, 8, 12 der Nachbeobachtung bewerten, wie sich die Hepatitis C auf die Arbeitsproduktivität und normale tägliche Aktivität ausgewirkt hat. Die Werte des WPAI: Hep C-Scores liegen zwischen 0 (am besten) und 10 (am schlechtesten). Höhere Werte stehen für eine höhere Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und täglichen Aktivitäten durch die Hepatitis C. (220). Es wird die Differenz der Scores zwischen Therapieende (EOT) und dem Ausgangswert dargestellt. In Bezug auf die Lebensqualität ist die Subskala zu Beeinträchtigung der täglichen Aktivität relevant. Höhere Werte zeigen eine schlechtere Lebensqualität an.

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.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene:

FUSION

In der Studie FUSION wird der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mit den Instrumenten SF-36, CLDQ-HCV, FACIT-F und WPAI erhoben, die von den Patienten selbst berichtet wurden. Das ITT-Prinzip ist nur für die Analyse des SF-36 adäquat umgesetzt. Für die Auswertung der Instrumente CLDQ-HCV, FACIT-F und WPAI: Hep C können nur ein Teil der Patienten (<75% der FA-Population) berücksichtigt werden, deshalb können mögliche Verzerrungen nicht ausgeschlossen werden. Die Auswertung dieser Endpunkte in der Studie FUSION erfolgte gemäß dem vorab erstellten statistischen Analyseplan. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte existieren nicht und es gibt keine Hinweise auf

ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da die Ergebnisse innerhalb der Studie nicht vergleichend betrachtet werden, ist das Verzerrungspotenzial in dieser Hinsicht unerheblich.

NEUTRINO

In der Studie NEUTRINO wird der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mit den Instrumenten SF-36, CLDQ-HCV und FACIT-F erhoben, die von den Patienten selbst berichtet sind. Für die Analyse können nur die Patienten der FA-Population berücksichtigt werden, die die Fragebögen ausgefüllt haben. Dieser Anteil liegt jedoch für fast alle dargestellten Werte bei über 90% der FA-Population. Für Werte in der Nachbeobachtungszeit wurde der letzte erhobene Wert ggf. imputiert, da Patienten mit HCV RNA > LLOQ ab Woche 4 nach Behandlungsende nicht weiter beobachtet wurden. Die Auswertung der Lebensqualität erfolgte gemäß dem vorab erstellten statistischen Analyseplan. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte existieren nicht und es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Hassanein 2004

In der Studie Hassanein 2004 wurde die Lebensqualität anhand des SF-36 erfasst, der von den Patienten selbst zu jeder Konsultation vor Beginn der Studienprozeduren ausgefüllt wurde. Die Erhebung erfolgte nicht verblindet, da es sich um eine offene Studie handelte und die Patienten wussten, ob sie der Placebo-Gruppe oder einer der Ribavirin-Gruppen zugeordnet waren. Eine Verzerrung im Hinblick auf den Endpunkt ist daher nicht auszuschließen. In die Analyse einbezogen wurden Patienten, für die ein Wert zur Baseline und mindestens ein nachfolgender Wert vorlagen. Die Berichterstattung zum Endpunkt erscheint vollständig, gemäß der beschriebenen Methodik; es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Verzerrungspotenzial in Bezug auf den historischen Vergleich

In dem historischen Vergleich können lediglich Ergebnisse zum SF-36 aus der NEUTRINO-Studie und Hassanein 2004 gegenübergestellt werden. D.h., es werden Ergebnisse aus einer einarmigen Studie denen eines Vergleichsarms aus einer anderen Studie gegenübergestellt. Eine Adjustierung über einen gemeinsamen Komparator ist nicht möglich, wodurch methodisch bedingte Verzerrungen in Kauf zu nehmen sind. Darüber hinaus ergeben sich Verzerrungen, da es sich jeweils um patientenberichtete Endpunkte handelt. Ein weiteres Verzerrungspotenzial resultiert daraus, dass für die Studie Hassanein 2004 nicht bekannt ist, wie viele Patienten für die Analysen zur Lebensqualität berücksichtigt wurden.

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.

Interventionelle Studien des pharmazeutischen Unternehmers**Ergebnisse zum SF-36-Fragebogen****FUSION**

Tabelle 4-191: Ergebnisse für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - für die Studie FUSION

Arm	Gruppe A: SOF+RBV 12 Wochen			Gruppe B: SOF+RBV 16 Wochen		
	N	MW (SD)	p-Wert ^a	N	MW (SD)	p-Wert ^a
SF-36 PCS						
Werte Studienbeginn	97	47,8 (10,03)	–	94	47,2 (9,67)	–
Änderung Studienende	95	-2,1 (7,47)	0,028	85	0 (7,01)	0,94
SF-36 MCS						
Werte Studienbeginn	97	48,6 (11,67)	–	94	50,3 (10,31)	–
Änderung Studienende	95	-5 (11,40)	<0,001	85	-3,5 (9,92)	0,006
a: Der p-Wert resultiert aus dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test (Wilcoxon signed rank test). b: MCS: Mental Component Summary, MW: Mittelwert, PCS: Physical Component Summary, RBV: Ribavirin, SD: Standardabweichung, SOF: Sofosbuvir.						

Während der aktiven Therapiephase (Studienende vs. Studienbeginn) gehen die Werte für den MCS in beiden Studienarmen signifikant zurück. Der PCS geht nur im Studienarm mit 12-wöchiger Therapie – ebenfalls signifikant – zurück.

NEUTRINO

Tabelle 4-192: Ergebnisse für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - für die Studie NEUTRINO

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)		
Arm	SOF +PEG+RBV 12W N=327		
	N	MW (SD)	p-Wert ^a
SF-36 PCS			
Werte Studienbeginn	315	49,5 (10,04)	-
Werte Studienende	308	43,2 (10,15)	-
Werte Nachbeobachtung 12 W	320	49,7 (9,49)	-
Werte Nachbeobachtung 24 W	323	52,6 (9,33)	-
Änderung Therapieende vs. Studienbeginn	298	-6,5 (9,76)	<0,001
Änderung Nachbeobachtung 12 W	309	0,1 (8,23)	0,80
Änderung Nachbeobachtung 24 W	312	1,1 (8,10)	0,040
SF-36 MCS			
Werte Studienbeginn	315	50,6 (10,42)	-
Werte Studienende	308	43,4 (12,21)	-
Werte Nachbeobachtung 12 W	320	51,1 (10,48)	-
Werte Nachbeobachtung 24 W	323	52,4 (10,04)	-
Änderung Therapieende vs. Studienbeginn	298	-6,9 (10,63)	<0,001
Änderung Nachbeobachtung 12 W vs. Studienbeginn	309	0,7 (9,92)	0,22
Änderung Nachbeobachtung 24 W vs. Studienbeginn	312	2,1 (8,97)	<0,001
a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test (Wilcoxon signed rank test).			

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mittels SF-36-Fragebogen beurteilt wurden, zeigen, dass sich der Score des PCS wie auch des MCS bei Therapieende im Vergleich zum Ausgangswert signifikant um 6,5 bzw. 6,9 Scorepunkte verschlechtert hat. 12 Wochen nach Therapieende unterscheidet sich der Score jedoch nicht mehr vom Ausgangswert und liegt 24 Wochen nach Therapieende sogar signifikant darüber.

Ergebnisse zum CLDQ-HCV**FUSION**

Tabelle 4-193: Ergebnisse für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des CLDQ-HCV aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FUSION

Arm	Gruppe A: SOF+RBV 12 Wochen			Gruppe B: SOF+RBV 16 Wochen		
	N	MW (SD)	p-Wert ^a	N	MW (SD)	p-Wert ^a
Gesamtscore						
Werte Studienbeginn	76	5,2 (1,17)	–	75	5,3 (0,99)	–
Änderung Therapieende	74	-0,2 (0,75)	0,095	74	0 (0,88)	0,73
a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test (Wilcoxon signed rank test). b: Anzahl der Patienten der FA-Population mit Lebensqualitätsauswertung zu Studienbeginn. MW: Mittelwert, RBV: Ribavirin, SD: Standardabweichung, SOF: Sofosbuvir.						

Im Arm mit 12-wöchiger Gabe von SOF/RBV ist der Score bei Therapieende im Mittel geringfügig, aber nicht signifikant niedriger als zu Therapiebeginn. Im Arm mit 16-wöchiger Gabe unterscheidet sich der mittlere Score bei Therapieende nicht vom mittleren Ausgangswert. D.h., mit dem Instrument CLDQ-HCV kann keine Änderung der Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch eine Therapie mit SOF/RBV bei Patienten mit CHC durch GT 2,3 festgestellt werden.

NEUTRINO

Tabelle 4-194: Ergebnisse für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des CLDQ-HCV aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie NEUTRINO

Arm	SOF +PEG+RBV 12W N=327		
	N	MW (SD)	p-Wert ^a
Gesamtscore			
Werte Studienbeginn	297	5,4 (1,09)	-
Werte Studienende	316	4,8 (1,16)	-
Werte Nachbeobachtung 12 W	322	5,8 (1,04)	-
Werte Nachbeobachtung 24 W	322	5,9 (0,98)	-
Änderung Therapieende vs. Studienbeginn	289	-0,6 (1,03)	<0,001
Änderung Nachbeobachtung 12 W vs. Studienbeginn	295	0,4 (0,86)	<0,001
Änderung Nachbeobachtung 24 W vs. Studienbeginn	295	0,6 (0,88)	<0,001
a: Der p-Wert resultiert aus dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test (Wilcoxon signed rank test).			

Die Ergebnisse zum Instrument CLDQ-HCV zeigen, dass die 12-wöchige Therapie mit SOF/PEG/RBV bei therapienaiven Patienten mit GT 1,4,5,6 zu einer signifikanten Verschlechterung der Lebensqualität um im Mittel 0,6 Punkte führt. 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende wird jedoch die Lebensqualität gegenüber dem Ausgangswert jeweils signifikant besser beurteilt.

Ergebnisse zum FACIT-F-Fragebogen**FUSION**

Tabelle 4-195: Ergebnisse für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität–Fatigue anhand des FACIT-F aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FUSION

Arm	Gruppe A: SOF+RBV 12 Wochen			Gruppe B: SOF+RBV 16 Wochen		
	N	MW (SD)	p-Wert ^a	N	MW (SD)	p-Wert ^a
Gesamtscore (Total Score)						
Werte Studienbeginn	75	119,9 (29,29)	–	72	121,7 (26,11)	–
Änderung Therapieende	74	-9,9 (22,56)	<0,001	68	-3,0 (21,67)	0,29
a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test (Wilcoxon signed rank test). MW: Mittelwert, RBV: Ribavirin, SD: Standardabweichung, SOF: Sofosbuvir.						

In beiden Studienarmen ist der Gesamtscore zur Bewertung der Lebensqualität in Bezug auf Fatigue bei Therapieende im Mittel niedriger als zu Beginn der Studie. D.h., die Beeinträchtigung durch Fatigue wird gegen Therapieende als geringer empfunden. In dem Studienarm, der für 12-Wochen mit SOF/RBV behandelt wurde, ist der Unterschied signifikant.

NEUTRINO

Tabelle 4-196: Ergebnisse für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität–Fatigue anhand des FACIT-F aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie NEUTRINO

Arm	SOF+PEG+RBV 12W N=327		
	N	MW (SD)	p-Wert ^a
Gesamtscore (Total Score)			
Werte Studienbeginn	304	126,1 (25,68)	-
Werte Studienende	309	106,3 (29,66)	-
Änderung Therapieende	294	-19,8 (25,12)	<0,001
a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test (Wilcoxon signed rank test).			

In der Studie NEUTRINO ergibt es sich ebenfalls eine signifikante Änderung in Gesamtscore des FACIT-F zu Therapieende im Vergleich zum Ausgangswert, und zeigt damit eine erhebliche Verbesserung in Bezug auf Fatigue bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 1,4,5,6, die für 12 Wochen mit SOF/PEG/RBV behandelt wurden.

Ergebnisse zum WPAI: Hep C**FUSION**

Tabelle 4-197: Ergebnisse für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – Arbeitsproduktivität/Produktivität anhand des WPAI: HEP C aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FUSION

	Gruppe A: SOF+RBV 12 Wochen			Gruppe B: SOF+RBV 16 Wochen		
	N	MW (SD)	p-Wert ^a	N	MW (SD)	p-Wert ^a
Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität wegen Hepatitis C						
Werte Studienbeginn	40	13,4 (25,95)	–	48	10,2 (19,40)	–
Änderung Therapieende	36	12,4 (25,11)	0,005	56	6,8 (26,17)	0,036
Beeinträchtigung der normalen täglichen Aktivität wegen Hepatitis C						
Werte Studienbeginn	69	22,2 (30,09)	–	70	16,3 (21,48)	–
Änderung Therapieende	68	6,0 (25,75)	0,042	69	8,7 (26,06)	0,008
a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test (Wilcoxon signed rank test). MW: Mittelwert, RBV: Ribavirin, SD: Standardabweichung, SOF: Sofosbuvir.						

Bis zu Therapieende zeigt sich für beide Subscores, dass die Werte sowohl nach 12 als auch 16 Wochen Therapie gegenüber dem Ausgangswert signifikant angestiegen sind. D.h., die Beeinträchtigung der normalen täglichen Aktivität war bei Therapieende größer als zu Beginn.

Historischer Vergleich – therapienaive Patienten mit CHC vom GT 1

NEUTRINO vs. Hassanein 2004

In der Studie NEUTRINO wurden therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1,4,5,6 über 12 Wochen mit SOF/PEG/RBV behandelt. Aus der Studie Hassanein 2004 wird der Arm betrachtet, der über 48 Wochen mit PEG/RBV behandelt wurde. Er umfasste Patienten mit CHC durch alle HCV-GT, überwiegend GT 1. Zum Status der Vorbehandlung der Patienten gibt es für diese Studie keine Angaben.

Die Ergebnisse beider Studien sind in Tabelle 4-198 gegenüber gestellt.

Tabelle 4-198: Ergebnisse für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 aus weiteren Untersuchungen (historischer Vergleich)

Studie	NEUTRINO		Hassanein 2004		SOF+PEG+RBV vs. PEG+RBV
Arm	SOF+ PEG+RBV 12W N=327		Gruppe B: PEG+RBV 48W N=453		
SF-36 PCS	N	MW (SD)	N	MW	Differenz
Werte Studienbeginn	315	49,5 (10,04)	k.A.	49,3	-
Werte Therapieende	308	43,2 (10,15)	k.A.	46,1	-
Werte Nachbeobachtung 24 W	323	52,6 (9,33)	k.A.	51,3	-
Änderung Therapieende	298	-6,5 (9,76) ^a	k.A.	-3,2 ^c	-3,3
Änderung Nachbeobachtung 24 W	312	1,1 (8,10) ^b	k.A.	2,0 ^c	-0,8
SF-36 MCS	N	MW (SD)	N	MW	Differenz
Werte Studienbeginn	315	50,6 (10,42)	k.A.	48,9	-
Werte Studienende	308	43,4 (12,21)	k.A.	44,8	-
Werte Nachbeobachtung 24 W	323	52,4 (10,04)	k.A.	50,7	-
Änderung Therapieende	298	-6,9 (10,63) ^a	k.A.	-4,1 ^c	-2,8
Änderung Nachbeobachtung 24 W	312	2,1 (8,97) ^a	k.A.	1,8 ^c	0,3

^a p<0,001, p-Werte für die Differenz zwischen Studienbeginn und Studienende wurden anhand des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests berechnet.

^b p=0,040, der p-Wert für die Differenz zwischen Studienbeginn und Studienende wurde anhand des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests berechnet.

^c Es lagen keine signifikanten p-Werte für die dargestellten Differenz zwischen Studienbeginn und Studienende in der Studie Hassanein et al. 2004 vor.

Die Gegenüberstellung zeigt, dass die Scores für PCS bei Studienbeginn in der NEUTRINO-Studie und im Vergleichsarm aus der Studie Hassanein 2004 nahezu identisch sind (49,5 vs. 49,3), die Scores für MCS sind ebenfalls ähnlich hoch (50,6 vs. 48,9).

Sowohl nach 12 Wochen SOF/PEG/RBV als auch nach 48 Wochen PEG/RBV liegen die mittleren Scores für PCS niedriger als zu Studienbeginn – um 6,5 nach SOF/PEG/RBV und um 3,2 nach PEG/RBV. 24 Wochen nach Therapieende liegen die mittleren PCS-Scores jeweils leicht über den Ausgangswerten, um 1,1 nach SOF/PEG/RBV und um 2 nach PEG/RBV.

Ein ähnliches Bild ergibt sich für den MCS-Score, der bei Therapieende im Mittel um 6,9 (SOF/PEG/RBV) bzw. 4,1 (PEG/RBV) unter dem Ausgangswert liegt. 24 Wochen nach Therapieende liegen die mittleren Scores im Vergleich zu Studienbeginn um 2,1 (SOF/PEG/RBV) bzw. 1,8 (PEG/RBV) über dem Ausgangswert.

Sowohl die 12-wöchige Anwendung von SOF/PEG/RBV als auch die 48-wöchige Therapie mit PEG/RBV führt zu einer Verschlechterung der Lebensqualität im Vergleich zum Ausgangswert entsprechend Beurteilung mittels SF-36. 24 Wochen nach Therapieende wer-

den nach beiden Therapieregimen im Vergleich zum Ausgangswert höhere Scores ermittelt. Die numerischen Unterschiede zwischen den Regimen sind gering. Wegen fehlender Angaben zur Fallzahl in der historischen Studie können keine Aussagen zur Sicherheit dieses Ergebnisses gemacht werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es keinen Anhaltspunkt dafür gibt, dass sich Änderung der Lebensqualität (SF-36) unter Anwendung von SOF/PEG/RBV von der unter Anwendung von PEG/RBV unterscheidet.

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

4.3.2.3.7.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.4.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten.

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

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

In diesem Abschnitt „Subgruppenanalysen“ werden lediglich die Ergebnisse aus den interventionellen Studien des pharmazeutischen Unternehmers deskriptiv dargestellt. Eine Subgruppenanalyse im eigentlichen Sinn wurde nicht durchgeführt, denn alle Vergleiche wurden gegenüber historischen Studien durchgeführt. In diesen fehlten häufig Angaben zu relevanten Endpunkten, insbesondere SVR, für Subgruppen. Darüber hinaus wurden Subgruppenanalysen auf Basis von historischen Vergleichen als wenig belastbar angesehen und daher darauf verzichtet.

Eine metaanalytische Zusammenfassung entfällt daher.

Interventionelle Studien des pharmazeutischen Unternehmers**NEUTRINO**

Die folgende Tabelle 4-199 zeigt Ergebnisse zum Endpunkt SVR24 für Subgruppen der NEUTRINO-Studie.

Tabelle 4-199: Ergebnisse zum Endpunkt SVR für Subgruppen– NEUTRINO

NEUTRINO	N	n	n (%)	95%KI
SVR Gesamt	327	296	90,5	87,3%;93,7%;
Alter <50 Jahre	110	104	94,5	90,3%;98,8%
Alter ≥50 Jahre	217	192	88,5	84,2%;92,7%
Männlich	209	185	88,5	84,2%;92,8%
Weiblich	118	111	94,1	89,8%;98,3%
Zirrhose ja	54	43	79,6	68,9%;90,4%
Zirrhose nein	273	253	92,7	89,6%;95,8%
HCV-GT 1	292	262	89,7	86,2%;93,2%
HCV-GT 1a ¹⁾	225 ²⁾	206	91,6	87,1%;94,8%
HCV-GT 1b ¹⁾	66 ²⁾	54	81,8	70,4%;90,2%
HCV-GT 4,5,6	35	34	97,1	91,6%;102,7%
HCV RNA <800.000 IU/mL	60	58	96,7	92,1%;101,2%
HCV RNA ≥800.000 IU/mL	267	238	89,1	85,4%;92,9%
IL28B CC	95	94	98,9	96,9%;101,0%
IL28B Non-CC	232	202	87,1	82,8%;91,4%
Wenn nicht anders gekennzeichnet, sind Ergebnisse zum Endpunkt SVR24 dargestellt (Full-Analysis-Set).				
1) Ergebnisse für SVR12				
2) Bei einem Patienten lag eine CHC durch GT 1a/b vor, daher ist die Summe der Anzahl der Patienten mit Infektion durch die GT 1a und 1b geringer als die Anzahl der Patienten mit CHC durch GT 1 insgesamt.				

In den betrachteten Subgruppen lag die Rate für SVR24 zwischen 79,6% bei Patienten mit Zirrhose und 98,9% bei Patienten mit einem IL28B-Genotyp CC. Die größten Unterschiede innerhalb einer Kategorie fanden sich in Bezug auf den Zirrhosestatus gefolgt vom IL28B-Genotyp. Patienten ohne Zirrhose erreichten zu 92,7% SVR, von den Patienten mit Zirrhose waren es dagegen 79,6%. Von den 95 Patienten mit IL28B-Genotyp CC erreichten 94 (98,9%) ein SVR. Lag ein non-CC-IL28B-Genotyp vor, so lag die Rate bei 87,1%. Auch der Genotyp bzw. Subtyp hatte einen Einfluss auf die SVR-Rate. Der Vergleich der HCV-Genotypen ergibt, dass von den Patienten mit CHC durch GT 4,5,6 n=34 der 35 (97,1%) Patienten SVR24 erreichten und damit deutlich mehr als bei den Patienten mit CHC durch GT 1, wo die Rate bei 89,7 lag. Für Patienten mit Infektionen durch die Subtypen GT 1a und 1b

liegen nur Ergebnisse zum Endpunkt SVR12 vor, doch wegen der Konkordanz zwischen SVR12 und SVR24 ist nicht anzunehmen, dass die Betrachtung von SVR24 zu grundsätzlich anderen Ergebnissen führen würde. Auch der GT 1-Subtyp beeinflusst die SVR-Rate: Während 91,6% der Patienten mit CHC durch GT 1a SVR12 erreichten, waren es nur 81,8% der Patienten mit GT 1b-Infektion. Es ist nicht auszuschließen, dass die Unterschiede zwischen den GT 1-Subtypen durch ungleiche Verteilung weitere Ko-Faktoren (bspw. Zirrhose) bedingt ist.

FUSION

Die Ergebnisse für die Subgruppen der Studie FUSION, in der vorbehandelte Patienten mit GT 2,3-Infektion für 12 bzw. 16 Wochen mit der Interferon-freien Kombination SOF/RBV behandelt wurden, zeigen die beiden folgenden Tabelle 4-200 und Tabelle 4-201.

Tabelle 4-200: Ergebnisse zum Endpunkt SVR24 für Subgruppen – FUSION, SOF/RBV 12 Wochen

FUSION	N	n	%	95%KI
SVR Gesamt	100	50	50,0	40,2;59,8
vormals Relaps	75	39	52,0	40,69;63,31
vormals Null-Response	25	11	44,0	24,54;63,46
Alter <50 Jahre	21	9	42,9	21,69;64,02
Alter ≥50 Jahre	79	41	51,9	40,88;62,92
Männlich	71	29	40,8	29,41;52,28
Weiblich	29	21	72,4	56,15;88,68
Zirrhose ja	36	11	30,6	15,51;45,6
Zirrhose nein	63	39	61,9	49,91;73,9
HCV-GT 2	36	31	86,1	74,81;97,41
HCV-GT 3	64	19	29,7	18,49;40,88
HCV-RNA <800.000 IU/mL	23	11	47,8	27,41;68,24
HCV-RNA ≥800.000 IU/mL	77	39	50,6	39,48;61,82
IL28B CC	30	15	50,0	32,11;67,89
IL28B Non-CC	70	35	50,0	38,29;61,71

Der Anteil von Patienten, die SVR erreichten, variierte zwischen 29,7% und 86,1%. Der größte Unterschied innerhalb einer Kategorie fand sich in Bezug auf den Genotyp und den Zirrhosestatus. Während Patienten mit einer CHC durch GT 2 zu 86,1% SVR erreichten, waren es von denen mit CHC durch GT 3 nur 29,7%. Dieser Befund wird durch die Subgruppenanalyse zur RCT FISSION bestätigt (s. Abschnitt 4.3.1.3.4.1). Wenn die Patienten eine Zirrhose hatten, lag der Anteil von Patienten mit SVR24 bei 30,6%. War keine Zirrhose vorhan-

den, erhöhte sich die SVR-Rate auf 61,9%. Im Gegensatz zu Patienten mit CHC durch GT 1, beeinflusste der IL28B-Genotyp die SVR-Rate überhaupt nicht – sie war in beiden Gruppen identisch. Das virologische Ansprechen während der Vorbehandlung beeinflusste die SVR-Rate weniger als der Zirrhose-Status: Ehemalige Non-Responder erreichten zu 44% SVR24, ehemalige Relapser zu 52%.

Tabelle 4-201: Ergebnisse zum Endpunkt SVR24 für Subgruppen – FUSION, SOF/RBV 16 Wochen

FUSION, Gruppe B	N	n	%	95%KI
SVR Gesamt	95	68	71,6	62,51;80,65
vormals Relaps/Breakthrough	70	52	74,3	64,05;84,52
vormals Null-Response	25	16	64,0	45,18;82,82
Alter <50 Jahre	23	16	69,6	50,76;88,37
Alter ≥50 Jahre	72	52	72,2	61,88;82,57
Männlich	64	41	64,1	52,31;75,82
Weiblich	31	27	87,1	75,3;98,9
Zirrhose ja	32	20	62,5	45,73;79,27
Zirrhose nein	63	48	76,2	65,67;86,71
HCV GT 2	32	30	93,8	85,36;102,14
HCV GT 3	63	38	60,3	48,24;72,4
HCV RNA <800.000 IU/mL	21	12	57,1	35,98;78,31
HCV RNA ≥800.000 IU/mL	74	56	72,7	62,78;82,67
IL28B CC	27	19	70,4	53,15;87,59
IL28B Non-CC	68	49	72,1	61,39;82,72

Bei Betrachtung des Studienarms, der über 16 Wochen mit SOF/RBV behandelt wurde, fällt zunächst auf, dass die SVR-Rate insgesamt von 50 auf 71,6% angestiegen ist.

Innerhalb der Kategorien sieht man den größten Unterschied erneut zwischen den HCV-Genotypen. Von den Patienten mit CHC durch GT 2 erreichen 93,8% SVR24, aber nur 60,3% der Patienten mit einer Infektion durch GT 3. Weniger deutlich ist der Einfluss in Bezug auf den Nachweis einer Zirrhose. Bei Patienten mit Zirrhose ist eine SVR-Rate von 62,5% zu beobachten, bei Patienten ohne Zirrhose von 76,2%. Ein weiterer, noch deutlicherer Unterschied zeigt sich zwischen Männern und Frauen: Während Männer nur zu 64,1% SVR24 erreichten, war dies bei 87,1% der Frauen der Fall. Allerdings wurde nicht nach Geschlecht stratifiziert randomisiert und daher ist nicht auszuschließen, dass sich andere Einflussfaktoren wie HCV-Genotyp und Zirrhosestatus zwischen den Geschlechtern ungleich verteilen. Auch im 16-Wochen-Arm fand sich kein Unterschied zwischen den IL28B-Genotypen. Auch das virologische Ansprechen auf die Vorbehandlung hatte nur geringen Einfluss: Wieder erreichten mehr Patienten mit vormaligem Relaps (74,3%) SVR24, doch lag die Rate bei den vormaligen Non-Respondern nur um 10% darunter (64%). Insgesamt bestätigen die Ergebnisse für

die Subgruppen der 16 Wochen behandelten Patienten die für die 12 Wochen behandelten Patienten.

Die Anwendung von 12 Wochen Sofosbuvir mit Ribavirin ist zugelassen zur Anwendung bei Patienten mit CHC durch GT 2 (therapienaiv und therapieerfahren). Aus der Darstellung der Ergebnisse für Subgruppen der FUSION-Studie kann direkt der Zusatznutzen für therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 2 abgeleitet werden, die wegen schwerer Komorbiditäten oder Unverträglichkeit von Interferon für eine Interferon-Behandlung nicht in Frage kommen. Für diese stand bislang keine Therapieoption zur Verfügung. Mit der Sofosbuvir-basierten Therapie kann eine SVR-Rate von 86,1% erreicht werden, was als dramatischer Effekt anzusehen ist.

VALENCE

Tabelle 4-202: Ergebnisse zum Endpunkt SVR12 für Subgruppen – VALENCE, SOF/RBV 24 Wochen

VALENCE, Gruppe D	N	n	%	95%KI¹⁾
SVR Gesamt	250	210	84,0	79,5;88,5
Alter <50 Jahre	117	106	90,6	85,3;95,9
Alter >50 Jahre	133	104	78,2	71,2;85,2
Männlich	155	122	78,7	72,3;85,2
Weiblich	95	88	92,6	87,4;97,9
Therapienaiv	105	98	93,3	88,6;98,1
Vorbehandelt, Interferon-intolerant	10	10	100	100;100
Vorbehandelt, vormals Relaps/Breakthrough	94	72	76,6	68;85,2
Vorbehandelt, vormals Null-Response	41	30	73,2	59,6;86,7
Zirrhose ja	58	39	67,2	55,2;79,3
Zirrhose ja, terapienaiv	13	12	92,3	77,8;106,8
Zirrhose ja, therapieerfahren	45	27	60,0	45,7;74,3
Zirrhose nein	192	171	89,1	84,6;93,5
Zirrhose nein, terapienaiv	92	86	93,5	88,4;98,5
Zirrhose nein, therapieerfahren	100	85	85,0	78,92
HCV RNA <800.000 IU/mL	67	64	95,5	90,6;100,5
HCV RNA ≥800.000 IU/mL	183	146	79,8	74;85,6
BMI <30 kg/m ²	220	184	83,6	78,7;88,5
BMI ≥30 kg/m ²	30	26	86,7	74,5;98,8
ALT ≤1,5 x ULN	64	57	89,1	81,4;96,7
ALT >1,5 x ULN	186	153	82,3	76,8;87,7

VALENCE, Gruppe D	N	n	%	95%KI ¹⁾
IL28B CC	86	75	87,2	80,2;94,3
IL28B Non-CC	164	135	82,3	76,5;88,2
1) Da der CSR nicht für alle hier genannten Subgruppen Angaben zu 95%KI enthielt, wurden alle Werte für diese Darstellung neu berechnet und weichen daher geringfügig von den Werten im CSR ab.				

Aus der VALENCE-Studie werden an dieser Stelle nur Ergebnisse für den Arm der 250 Patienten mit CHC durch GT 3 gezeigt, die über 24 Wochen mit SOF/RBV behandelt wurden. Für Patienten mit CHC durch GT 2 liegen Ergebnisse zum Endpunkt SVR24 für therapienai-ve Patienten aus einer RCT vor (siehe Abschnitt 4.3.1.3.4.1). Für therapieerfahrene Patienten sind Ergebnisse für Subgruppen aus der FUSION-Studie dargestellt (s.o.).

Die Rate für SVR12 lag insgesamt bei 84%. Die Rate war am niedrigsten bei Patienten mit einer Zirrhose und lag hier bei 67,2%. Patienten ohne Zirrhose erreichten dagegen zu 89,1% SVR12. Insgesamt zeigt sich ein ähnliches Bild wie bei der FUSION-Studie: Bei Frauen ist die SVR-Rate mit 92,6% höher als bei Männer mit 78,7%. Der IL28B-Genotyp hat kaum Einfluss auf die SVR-Rate, die bei Patienten mit dem CC-Genotyp bei 87,2% liegt und bei Patienten mit einem Non-CC-Genotyp bei 82,3%. Unter den Patienten mit niedriger Ausgangsviruslast (<800.000 IU/mL) erreichen 95,5% SVR, unter denen mit einer Ausgangsviruslast von ≥800.000 IU/mL sind es 79,8%. Erneut zeigt sich, dass bei den erfolglos vorbehandelten Patienten das virologische Ansprechen auf die Vortherapie nur geringen Einfluss auf die SVR-Rate hat. Bei Patienten mit vormaligem Null-Response liegt die SVR-Rate bei 73,2% und unterscheidet sich damit kaum von der Rate von 76,6%, die für Patienten mit vormaligem Relaps bzw. Breakthrough beobachtet wurde.

Aus der VALENCE-Studie ergibt sich ebenfalls für Patienten mit CHC durch GT 3, bei denen wegen vorliegender Komorbiditäten oder Unverträglichkeit keine Interferon-basierte Therapie eingesetzt werden kann, direkt der Zusatznutzen. Bei erfolglos vorbehandelten Patienten kann – unabhängig vom Status des Ansprechens auf die Vortherapie (Null-Response vs. Relaps/Breakthrough) auf Basis der SVR-Raten von über 70% und erst recht bei therapienai-ven Patienten mit einer SVR-Rate von 93% von einem dramatischen Effekt ausgegangen werden. Aufgrund der hohen Konkordanz zwischen SVR12 und SVR24 (s. Abschnitt 4.2.5.2) ist für SVR24 ein sehr ähnliches, wenn nicht identisches Ergebnis zu erwarten.

PHOTON

Tabelle 4-203: Ergebnisse zum Endpunkt SVR12 für Subgruppen – PHOTON (SOF+RBV 12 Wochen GT2/3 (therapienaiv))

PHOTON, Gruppe A	N	n	n (%)	95%KI
SVR Gesamt	68	51	75,0	63,0;84,7
Männlich	55	42	76,4	63,0;86,8
Weiblich	13	9	69,2	38,6;90,9
Zirrhose ja	7	5	71,4	29,0;96,3
Zirrhose nein	61	46	75,4	62,7;85,5
HCV GT 2	26	23	88,5	69,8;97,6
HCV GT 3	42	28	66,7	50,5;80,4
HCV RNA <6log ₁₀ IU/mL	21	16	76,2	52,8;91,8
HCV RNA ≥6log ₁₀ IU/mL	47	35	74,5	59,7;86,1
IL28B CC	25	17	68,0	46,5;85,1
IL28B Non-CC	43	34	79,1	64,0;90,0

Tabelle 4-204: Ergebnisse zum Endpunkt SVR12 für Subgruppen – PHOTON (SOF+RBV 24 Wochen GT 2/3 (therapieerfahren))

PHOTON, Gruppe B	N	n	n (%)	95%KI
SVR Gesamt	28	26	92,9	76,5;99,1
Männlich	24	22	91,7	73,0;99,0
Weiblich	4	4	100,0	39,8;100,0
Zirrhose ja	7	6	85,7	42,1;99,6
Zirrhose nein	21	20	95,2	76,2;99,9
HCV GT 2	15	14	93,3	68,1;99,8
HCV GT 3	13	12	92,3	64,0;99,8
HCV RNA <6log ₁₀ IU/mL	4	4	100,0	39,8;100,0
HCV RNA ≥6log ₁₀ IU/mL	24	22	91,7	73,0;99,0
IL28B CC	12	11	91,7	61,5;99,8
IL28B Non-CC	16	15	93,8	69,8;99,8
INF-intolerant	5	4	80,0	28,4;99,5
Vormals Null-Response	6	6	100,0	54,1;100,0
Vormals Relaps/Breakthrough	17	16	94,1	71,3;99,9

Tabelle 4-205: Ergebnisse zum Endpunkt SVR12 für Subgruppen – PHOTON (SOF+RBV 24 Wochen GT1 (therapienaiv))

PHOTON, Gruppe C	N	n	n (%)	95%KI
SVR Gesamt	114	87	76,3	67,4;83,8
Männlich	93	69	74,2	64,1;82,7
Weiblich	21	18	85,7	63,7;97,0
Zirrhose ja	5	3	60,0	14,7;94,7
Zirrhose nein	109	84	77,1	68,0;84,6
HCV GT 1a	90	74	82,2	72,7;89,5
HCV GT 1b	24	13	54,2	32,8;74,4
HCV RNA <800.000 IU/mL	22	17	77,3	54,6;92,2
HCV RNA ≥800.000 IU/mL	92	70	76,1	66,1;84,4
IL28B CC	30	24	80,0	61,4;92,3
IL28B Non-CC	83	62	74,7	64,0;83,6

In der PHOTON-Studie wurde das Interferon-freie Regime aus SOF/RBV für 12 bzw. 24 Wochen an Patienten mit CHC und einer HIV-Ko-Infektion geprüft.

Die Rate für SVR12 war mit 92,6% am höchsten bei n = 28 erfolglos vorbehandelten Patienten mit CHC durch GT 2,3, die für 24 Wochen behandelt wurden. Therapienaive Patienten wurden für 12 Wochen (GT 2,3) bzw. 24 Wochen (GT 1) behandelt. Hier waren die SVR-Raten mit 75% bzw. 76,3% sehr ähnlich. Bei 12-wöchiger Therapie erreichten nur 66,7% der Patienten mit CHC durch GT 3 SVR, jedoch 88,5% der Patienten mit GT 2-Infektion. Bei Zirrhose-Patienten waren die SVR-Raten immer niedriger als bei den Patienten ohne Zirrhose. Bei den Patienten mit CHC durch GT 2,3 waren die entsprechenden Unterschiede relativ gering, bei den Patienten mit CHC durch GT1 etwas ausgeprägter (60% SVR12 bei Patienten mit Zirrhose vs. 77,1% bei Patienten ohne Zirrhose). Allerdings war die Anzahl der Patienten mit Zirrhose in allen Armen sehr niedrig, so dass aus den Befunden kaum valide Aussagen abgeleitet werden können. Die geringe Anzahl von Patienten erschwert besonders für die Studienarme, in denen Patienten mit CHC durch GT 2,3 untersucht wurden, die Beurteilung. Für die Patienten mit CHC durch GT 1 fällt auf, dass die Charakteristika, die bekannt dafür sind, dass sie das Therapieansprechen beeinflussen können, insbesondere die Ausgangsviruslast und der IL28B-Genotyp, die SVR-Rate kaum verändern. Bei Zirrhose-Patienten lag die SVR-Rate mit 60% niedriger als für Patienten ohne Zirrhose; allerdings muss hier die geringe Anzahl (n = 5) von Zirrhosepatienten berücksichtigt werden. Auch für die GT 1-Subtypen fanden sich erneut unterschiedlich hohe SVR-Raten, die für Patienten mit CHC durch GT 1a bei 82,2% lag, bei Patienten mit einer Infektion durch den GT 1b jedoch nur bei 54,2%. In Bezug auf die Unterschiede zwischen den Subtypen muss einerseits die geringe Anzahl von Patienten berücksichtigt werden, andererseits können weitere Ko-Faktoren (bspw. Zirrhose) zwischen den Genotypen unterschiedlich verteilt sein.

Für die PHOTON-Studie lagen zum Zeitpunkt der Dossier-Erstellung erst Ergebnisse zum SVR12 vor. Wie bereits mehrfach ausgeführt, sind aufgrund der Konkordanz zwischen SVR12 und SVR24 für die noch zu bestimmenden Ergebnisse zu SVR24 keine relevanten Änderungen zu erwarten (Daten für SVR24 werden für das Anhörungsverfahren nachträglich eingereicht). Für therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 bzw. GT 2 sowie für erfolglos vorbehandelte Patienten mit CHC durch GT 2,3 (jeweils mit schweren Komorbiditäten oder Unverträglichkeit von Interferon) kann aus den oben dargestellten Ergebnissen direkt der Zusatznutzen abgeleitet werden. Für diese Patienten steht nun eine Interferon-freie Therapieoption zur Verfügung. Die SVR-Raten von 76,3% (GT 1), 88,5% (GT 2 naiv) und 92,9% (GT 2,3 erfahren) legen einen dramatischen Effekt nahe.

P7977-2025

Zu der Studie, die bei Patienten mit HCC, die auf der Warteliste für eine Lebertransplantation stehen, liegen keine Ergebnisse zu Subgruppen vor.

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.

Weitere Untersuchungen

Die Darstellung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen erfolgt getrennt mit Bezug auf Patienten für die es aktuell keine Therapieoption gibt, weil sie für eine Behandlung mit Interferon ungeeignet sind (bspw. wegen schwerer Komorbidität oder Unverträglichkeit), bei denen also eine Vergleichstherapie nicht zu berücksichtigen ist, sowie Patienten, für die als Vergleichstherapie eine Interferon-basierte Therapie zu berücksichtigen ist.

Patienten die für eine Behandlung mit Interferon ungeeignet sind

Endpunkt SVR

Die Ergebnisse, die relevant sind für Patienten, bei denen eine Interferon-basierte Therapie nicht möglich ist, sind in Tabelle 4-206 zusammengefasst. Sie stellen dar, wie hoch der Anteil von Patienten jeweils ist, die nach einer 12- bis 24-wöchigen Behandlung mit täglich 400 mg Sofosbuvir und gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin den Endpunkt SVR erreichen. Für die weiteren Untersuchungen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, sondern lediglich die Ergebnisse für Subgruppen deskriptiv dargestellt. Es werden in der Zusammen-

fassung nur die Ergebnisse dargestellt, die entsprechend der Zulassung unter Berücksichtigung von HCV-Genotyp und Status der Vorbehandlung relevant sind.

Tabelle 4-206: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zum Endpunkt SVR – Patienten die für eine Behandlung mit Interferon ungeeignet sind

Patientengruppe	Therapiedauer in Wochen mit täglich 400mg Sofosbuvir und Ribavirin (1000-1200 mg)	N	n	Patienten mit SVR (%)	95%KI
Therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1	24	54	35	64,8 ¹⁾	52,1;77,6
Therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 2	12	36	31	86,1 ¹⁾	74,8;97,4
Therapienaive Patienten mit CHC durch GT 3	24	105	98	93,3 ²⁾	88,6;98,1
Therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3 (nur vormaliger Relaps/Breakthrough, Null-Response)	24	135	102	75,6 ²⁾	68,3;82,8
Therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 und HIV-Ko-Infektion	24	114	87	76,3 ²⁾	68,5;84,1
Therapienaive Patienten mit CHC durch GT 2 und HIV-Ko-Infektion	12	26	23	88,5 ²⁾	76,2;100,7
Therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 2, 3 und HIV-Ko-Infektion	24	28	26	92,9 ²⁾	83,3;102,4
Patienten mit HCC auf Warteliste zur Transplantation	max. 48 (bis zur Transplantation)	63	40	63,5 ²⁾	51,6;75,4
1) Ergebnis bezieht sich auf Endpunkt SVR24 2) Ergebnis bezieht sich auf Endpunkt SVR12					

Für Patienten, die für eine Behandlung mit Interferon ungeeignet sind, war bislang die Behandlung der CHC mit dem Ziel der Viruselimination nicht möglich. Eine Vergleichstherapie ist daher für diese Patientengruppe nicht zu berücksichtigen. Wie bereits mehrfach ausgeführt ist der Nachweis eines Nutzens bei diesen Patienten gleichbedeutend mit einem Zusatznutzen, denn Spontanheilungen sind bei der CHC sehr selten (siehe Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft im Anhörungsverfahren zur Nutzenbewertung von Boceprevir (215),(10),(216); POSITRON-Studie im Abschnitt 4.3.1). Es kann also davon ausgegangen werden, dass die in Tabelle 4-206 genannten Ergebnisse jeweils einer SVR-Rate von 0% gegenübergestellt werden müssen, wie sie bei einer Nichtbehandlung zu erwarten sind. Zwar lagen für einige Patientengruppen zum Zeitpunkt der Dossier-Erstellung erst Ergebnisse zum Endpunkt SVR12 vor, doch ist aufgrund der hohen Konkordanz davon auszugehen, dass die Ergebnisse zu SVR24 nahezu identisch ausfallen werden. Die Viruseli-

mination kann nicht nur für einen kleinen Teil, sondern immer für eine große Mehrheit der jeweiligen Population erwartet werden, nämlich für 63,5 bis 93,3% der Patienten. Das sind dramatische Ergebnisse. Damit stellt die Therapie mit SOF/RBV einen Vorteil gegenüber der Nichtbehandlung dar.

Endpunkt UE

Die Darstellung der UE berücksichtigt das Vorhandensein der Ko-Morbiditäten HIV und HCC, da diese die Häufigkeit, Art und Schwere von UE beeinträchtigen können.

Tabelle 4-207: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zum Endpunkt UE – Anwendung von SOF/RBV über 12 bzw. 24 Wochen bei Patienten ohne Ko-Morbidität HIV oder HCC

Endpunkt	12 Wochen SOF/RBV N=187 ¹⁾		24 Wochen SOF/RBV N=275 bis 310 ²⁾		
	n	%	N	n	n (%)
Patienten mit Ereignis					
UE insgesamt	164	87,7	310	282	91
Therapiebedingte UE	136	72,7	310	235	75,8
SUE	5	2,7	310	12	3,9
Therapiebedingte SUE	0	0	310	1	0,3
UE ≥ Grad 3	11	5,9	310	21	6,8
Therapiebedingte UE ≥ Grad 3	12	6,4	310	11	3,5
Todesfälle	0	0	310	0	0,0
Abbruch aufgrund UE	2	1,1	310	1	0,3
Psychiatrische UE	56	29,9	275	105	38,2
Schlaflosigkeit	30	16	275	47	17,1
Angst	9	4,8	275	15	5,5
Depression	7	3,7	275	10	3,6
Fatigue	65	34,3	310	89	28,7
Anämie	17	9,2	310	31	10,0
Exanthem (<i>rash</i>)	8	4,3	275	27	9,8
Infektionen und Parasitenbefall	28	15	275	106	38,5
1) Zusammenfassung der UE unter der 12-wöchigen Anwendung von SOF/RBV in den Studien FUSION und VALENCE					
2) Zusammenfassung der UE unter der 24-wöchigen Anwendung von SOF/RBV in den Studien VALENCE, QUANTUM und Osinusi 2013					

Tabelle 4-207 fasst die Ergebnisse für die 12- bzw. 24-wöchige Anwendung von SOF/RBV bei Patienten ohne HIV oder HCC zusammen. Unabhängig von der Therapiedauer ist die Häufigkeit von UE insgesamt vergleichbar, ebenso die SUE-Rate. Therapiebedingte SUE waren ebenfalls unabhängig von der Therapiedauer selten (0 bzw. 0,4%). Es kam bei insge-

samt fast 500 behandelten Patienten zu keinem Todesfall und Abbrüche wegen UE waren auch selten. Die häufigsten UE von besonderem Interesse waren psychiatrische UE (29,9 bzw. 38,2%). Die Rate von Depressionen war unter 12- und 24-wöchiger Therapie gering und lag bei 3,7 bzw. 3,6%. Auch die Häufigkeit von Anämien wurde von der Therapiedauer nicht beeinflusst und lag bei 9,2 bzw. 10,0%.

Die Ergebnisse sind zudem absolut konsistent mit denen, die in den RCT POSITRON und FISSION für die Anwendung von SOF/RBV über 12 Wochen festgestellt wurden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

In Tabelle 4-208 sind die Ergebnisse zur Anwendung von SOF/RBV bei Patienten mit Ko-Morbidität HIV oder HCC zusammengefasst.

Tabelle 4-208: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zum Endpunkt UE – Anwendung von SOF/RBV über 12, 24 Wochen oder länger bei Patienten mit Ko-Morbidität HIV oder HCC

Ko-Morbidität	HIV (PHOTON)		HCC (P7977-2025)
Regime	SOF/RBV 12W (GT 2,3)	SOF/RBV 24W gesamt (GT 1,2,3)	SOF/RBV
Patienten in Analyse (N)	68	155	61
Patienten mit Ereignis	n (%)	n (%)	n (%)
UE insgesamt	57 (83,8)	143 (92,3)	52 (85,2)
Therapiebedingte UE	41 (60,3)	18 (11,6)	46 (75,4)
SUE	5 (7,4)	9 (5,8)	8 (13,1)
Therapiebedingte SUE	0	2 (1,3)	1 (1,6)
UE ≥ Grad 3	7 (10,3)	18 (11,6)	8 (13,1)
Therapiebedingte UE ≥ Grad 3	2 (2,9)	9 (5,8)	2 (3,3)
Todesfälle	1 (1,5)	0	0
Abbruch aufgrund UE	3 (4,4)	4 (2,6)	1 (1,6)
Psychiatrische UE	6 (8,8)	16 (10,3)	10 (16,4)
Schlaflosigkeit	14 (20,6)	23 (14,8)	5 (8,2)
Angst	2 (2,9)	8 (5,2)	1 (1,6)
Depression	6 (8,8)	9 (5,8)	2 (3,3)
Fatigue	24 (35,3)	60 (38,7)	22 (36,1)
Anämie	6 (8,8)	16 (10,3)	14 (23,0)
Exanthem (<i>rash</i>)	3 (4,4)	11 (7,1)	9 (14,8)
Infektionen und Parasitenbefall	1 (1,5)	4 (2,6)	11 (18,0)

Auch bei Patienten mit Ko-Morbidität HIV oder HCC (auf Warteliste für Lebertransplantation) findet sich ein vergleichbares UE-Profil wie bei Patienten ohne diese Erkrankungen. SUE und therapiebedingte UE sind – insbesondere bei Patienten mit HCC – etwas häufiger, therapiebedingte SUE jedoch nicht. Die Abbruchrate wegen UE lag zwischen 1,6 und 4,4%. Psychiatrische UE wurden bei den Patienten sehr viel seltener angegeben. Anämien wurden bei den Patienten mit HIV nicht häufiger beobachtet als bei den Patienten ohne Ko-Infektion. Bei den Patienten mit HCC wurde für 23% (14 von 61 Patienten) eine Anämie berichtet.

Die Ergebnisse zu den UE zeigen, dass die Anwendung von SOF/RBV in der Regel gut verträglich ist, was sich besonders in den geringen Raten von therapiebedingten SUE und von Therapieabbrüchen wegen UE zeigt.

Fazit:

Die Anwendung von SOF/RBV über einen Zeitraum von 12 bzw. 24 Wochen (ggf. länger bei Patienten mit HCC und geplanter Lebertransplantation) führt bei Patienten mit CHC durch die HCV-Genotypen 1, 2, 3 (einschließlich Patienten mit Zirrhose, mit Ko-Infektion durch HIV sowie bei CHC durch GT 2,3, auch erfolglos vorbehandelte Patienten) zu SVR-Raten zwischen 63,5 und 93,3%. Dabei ist das Therapieregime sehr gut verträglich und verursacht nur bei einem geringen Anteil von Patienten therapiebedingt SUE (0 bis 1,6%). Die Therapie muss selten wegen UE abgebrochen werden (0,3 bzw. 1,1% bei Patienten ohne HIV oder HCC, 1,6 bis 4,4% bei Patienten mit HIV-Ko-Infektion oder HCC). Für Patienten, für die es aktuell keine Therapieoption gibt, weil bei ihnen schwere Komorbiditäten eine Interferon-basierte Therapie nicht zulassen oder sie Interferon nicht vertragen, zeigen diese Ergebnisse daher den Zusatznutzen von Sofosbuvir an.

Patienten, die für eine Therapie mit Interferon geeignet sind

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten SVR, UE und Lebensqualität zusammengefasst, die sich aus den historischen Vergleichen von Sofosbuvir-basierten Regimen mit den jeweiligen Vergleichstherapien resultierten.

Endpunkt SVR

Tabelle 4-209 zeigt die Ergebnisse im Überblick. Bei allen Patientengruppen konnte für das Sofosbuvir-basierte Regime numerisch ein Vorteil gegenüber der Vergleichstherapie gezeigt werden: Das RR lag zwischen 1,1 und 3,27. Bei allen Vergleichen liegt die untere Grenze des 95%KI bei mindestens bei 1,03. Besonders deutlich sind die Vorteile des Sofosbuvir-basierten Regimes für Patienten mit CHC durch GT3 (RR 1,33 bis 1,99) und für therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 und Zirrhose (RR 2,46).

Tabelle 4-209: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zum Endpunkt SVR – Ergebnisse aus historischen Vergleichen für Patienten, die für eine Behandlung mit Interferon geeignet sind

Patientengruppe	Sofosbuvir-basiertes Regime	Vergleichstherapie	Anteil Patienten mit SVR (%)		RR [95%KI]
			Sofosbuvir-basiertes Regime	Vergleichstherapie	
therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1	SOF/PEG/RBV 12W	TVR/PEG/RBV Response-gesteuert	89,8	77,1	1,17 [1,1;1,24]
therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose	SOF/PEG/RBV 12W	BOC/PEG/RBV 48W	79,6	43,3	1,84 [1,19;2,83]
therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose	SOF/PEG/RBV 12W	PEG/RBV 48W	79,6	32,4	2,46 [1,71;3,53]
therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 2	SOF/RBV 12W	PEG/RBV 48W	86,1	64,3	1,34 [1,03;1,74]
therapienaive Patienten mit CHC durch GT 3	SOF/RBV 24W	PEG/RBV 24W	93,3	70,2	1,33 [1,25;1,41]
therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3	SOF/RBV 24W	PEG/RBV 48W	77,2	41,9	1,85 [1,28;2,65]
therapienaive Patienten mit CHC durch GT 3	SOF/PEG/RBV 12W	PEG/RBV 24W	100	70,2	1,42 [1,37;1,48]
therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3	SOF/PEG/RBV 12W	PEG/RBV 48W	83,3	41,9	1,99 [1,34;2,96]
therapienaive Patienten mit CHC durch GT 4(5,6)	SOF/PEG/RBV 12W	PEG/RBV 48W	97,1	57,1	1,7 [1,53;1,89]
therapienaive Patienten mit CHC durch GT 2 und HIV-Ko-Infektion	SOF/RBV 12W	PEG/RBV 48W	88,5	53,7	1,65 [1,35;2,01]
Abkürzungen: BOC: Boceprevir, CHC: chronische Hepatitis C, GT: Genotyp, PEG: Peginterferon, PI: Proteasehemmer (Boceprevir oder Telaprevir), RBV: Ribavirin, SOF: Sofosbuvir, SVR: dauerhaftes virologisches Ansprechen, TVR: Telaprevir					

Endpunkt UE

Ergebnisse zu den UE sind in Tabelle 4-210 bis Tabelle 4-214 zusammenfassend dargestellt. Bei der Betrachtung von UE stehen Therapiereregime im Vordergrund, da hier Patientencharakteristika einen geringeren Einfluss haben als auf das SVR. Entsprechend den Informationen, die aus historischen Studien vorlagen, konnten nicht für jeden Vergleich alle UE-Endpunkte berücksichtigt werden.

UE insgesamt: In allen Vergleichen war die UE-Rate der Sofosbuvir-basierten Regime geringer als unter den Vergleichstherapien (RR 0,87 bis 0,97). Auch die obere Grenze des 95%KI lag in der Mehrzahl der Vergleiche unter 1. Die historischen Vergleiche liefern also keinen Anhaltspunkt dafür, dass die Sofosbuvir-basierten Regime zu einer höheren Rate von UE führen, eher ist das Gegenteil anzunehmen.

SUE: In Bezug auf SUE schnitten die Sofobuvir-basierten Regime in den meisten Vergleichen dramatisch besser ab als die Vergleichstherapien (RR 0,1 bis 0,35). In diesen Fällen unterstützen auch die 95%KI die Annahme von dramatischen Effekten, da die obere Grenze sich zwischen 0,29 und 0,69 bewegte. Der Vergleich der 24-wöchigen Therapie mit SOF/RBV vs. der 24-wöchigen Anwendung von PEG/RBV ergab kein eindeutiges Ergebnis (RR 0,66, 95%KI 0,35; 1,26). Der Vergleich von 12 Wochen SOF/RBV mit 48 Wochen PEG/RBV bei HIV-Patienten ergab keinen Hinweis auf einen Unterschied (RR = 1,58; 95%KI 0,55; 4,56).

UE mit Schwere ≥ 3 : Zur Häufigkeit von UE mit einer Schwere ≥ 3 konnten nur vier historische Vergleiche durchgeführt werden. In zwei Fällen ergab dieser Vergleich einen eindeutigen Vorteil für das Sofosbuvir-basierte Regime, der für den Vergleich von 12 Wochen SOF/RBV mit 48 Wochen PEG/RBV bei HIV-Patienten sogar als dramatisch bezeichnet werden kann. Bei den zwei weiteren Vergleichen konnte kein eindeutiges Ergebnis erzielt werden.

Todesfälle: Lediglich in einem Arm der PHOTON-Studie kam es zu einem Todesfall unter der Sofosbuvir-basierten Therapie. In den historischen Vergleichsarmen waren Todesfälle ebenfalls in der Regel selten; die Rate lag meistens deutlich unter 1%.

Abbruch wegen UE: Die historischen Vergleiche zu Abbrüchen wegen UE zeigen für die Sofosbuvir-basierten Regime immer einen numerischen Vorteil: Das RR lag zwischen 0,03 und 0,51, d.h., es lagen häufig dramatisch geringere Abbruchraten vor als unter der Vergleichstherapie. Bis auf einen Vergleich, in dem die Zahl der Patienten in einem oder beiden Vergleichsarmen relativ klein waren (12 Wochen SOF/PEG/RBV vs. 48 Wochen PEG/RBV, Regime zugelassen für therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3) zeigen auch die 95%KI deutlich den Vorteil von Sofobuvir-basierten Therapien.

Psychiatrische Ereignisse: Die verfügbaren historischen Vergleiche zeigen, dass es unter der 12-wöchigen Therapie mit SOF/PEG/RBV zu weniger psychiatrischen Ereignissen kommt (RR 0,51 bis 0,7), als unter allen Vergleichstherapien, die zur Anwendung bei weniger bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 1,4(5,6) zugelassen sind (Response-gesteuerte

Therapie mit TVR/PEG/RBV, BOC/PEG/RBV 48 in Dosierung wie bei Zirrhosepatienten und PEG/RBV 48W).

Depression: Die historischen Vergleiche, die durchgeführt werden konnten, zeigen, dass das Therapieregime SOF/PEG/RBV 12 Wochen gegenüber den bei Patienten mit CHC durch GT 1 zugelassenen Vergleichstherapien (Response-gesteuerte Therapie mit TVR/PEG/RBV, BOC/PEG/RBV 48 in Dosierung wie bei Zirrhosepatienten und PEG/RBV 48W) einen Vorteil hat. Depressionen traten unter Sofosbuvir-haltiger Therapie nur halb so häufig auf und die Ergebnisse werden durch die 95%KI (Obergrenze maximal 0,73) sehr gut gestützt. Kein eindeutiges Ergebnis konnte dagegen für den Vergleich von SOF/PEG/RBV 12W vs. PEG/RBV 24W erzielt werden. Auch hier war jedoch das Sofosbuvir-basierte Regime mit einer numerisch geringeren Rate von Depressionen verbunden.

Anämie: Die Rate von Anämien war unter den Sofosbuvir-basierten Regimen in den meisten Vergleichen geringer. Gestützt wird dieses Ergebnis durch die 95%KI für die Proteasehemmer-haltigen Vergleichstherapien, die bei CHC mit GT 1 zugelassen sind: Hier sind Anämien unter Sofosbuvir-haltiger Therapie nur halb so häufig. Für Patienten mit HIV-Ko-Infektionen stützen die 95%KI ebenfalls eindrucksvoll den Befund, dass die Anämie-Rate unter der Sofosbuvir-haltigen Therapie nur ein Drittel der Rate unter der Vergleichstherapie beträgt.

Schlaflosigkeit: Für Schlaflosigkeit als UE fand sich über alle Vergleiche hinweg ein Trend, dass diese UE unter Sofosbuvir-haltiger Therapie seltener ist. Für einige Vergleiche wird der Befund durch die 95%KI gut gestützt, für die Mehrzahl der Vergleiche bestehen jedoch Unsicherheiten für das Ergebnis.

Fatigue: In Bezug auf Fatigue als UE ergaben die durchgeführten historischen Vergleiche keinen Anhaltspunkt dafür, dass sich die Sofosbuvir-basierten Regime von den Vergleichstherapien unterscheiden.

Angst: Die Häufigkeit von Angst als UE konnte für 12 Wochen SOF/PEG/RBV mit 48 Wochen PEG/RBV sowie den Proteasehemmer-haltigen Triple-Therapien verglichen werden. Im Vergleich zur Anwendung von 48 Wochen PEG/RBV war Angst unter SOF/PEG/RBV seltener; für die Proteasehemmer-haltigen Triple-Therapien konnte kein eindeutiges Ergebnis erzielt werden.

Exantheme: Exantheme sind unter 12 Wochen SOF/PEG/RBV seltener als unter der bei Patienten mit CHC durch GT 1 zugelassenen Triple-Therapie mit Proteasehemmern. Die übrigen drei Vergleiche bestätigen den Trend für eine geringere Häufigkeit von Exanthemen unter Sofosbuvir-haltiger Therapie, doch weisen die 95%KI auf Unsicherheiten hin.

Infektion und Parasitenbefall: Zu diesen UE liegen nur Ergebnisse aus drei historischen Vergleichen vor. Unter 12-wöchiger Anwendung von SOF/PEG/RBV waren Infektionen und Parasitenbefall seltener als unter der 48-wöchigen Therapie mit PEG/RBV. Im Vergleich zu den Proteasehemmer-haltigen Regimen konnte kein eindeutiges Ergebnis ermittelt werden.

Tabelle 4-210: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zu UE, SUE, UE mit Schwere ≥ 3 – Patienten die für eine Behandlung mit Interferon geeignet sind

Verglichene Therapieregime		Zielgruppe, für die die verglichenen Therapie-regime zugelassen sind	UE			SUE			UE ≥ 3		
Sofosbuvir-Regime	Vergleichs-therapie		SOF Pat. mit Ereignis (%)	ZVT Pat. mit Ereignis(%)	RR [95%KI]	SOF Pat. mit Ereignis (%)	ZVT Pat. mit Ereignis (%)	RR [95%KI]	SOF Pat. mit Ereignis (%)	ZVT Pat. mit Ereignis (%)	RR [95%KI]
SOF/PEG/ RBV 12W	TVR/PEG/RBV Response-gesteuert	therapienaiv mit CHC durch GT 1	95,3	99,4	0,96 [0,94;0,98]	1,58	10,11	0,16 [0,07;0,36]	--	--	--
SOF/PEG/RBV 12W	BOC/PEG/RBV 48W	therapienaiv mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose	94,80	99,36	0,95 [0,93;0,98]	1,22	11,73	0,1 [0,04;0,29]	--	--	--
SOF/PEG/RBV 12W	PEG/RBV 48W	therapienaiv mit CHC durch GT 1, 4(5,6) einschließlich Zirrhose, therapieerfahren mit CHC durch GT 3 (historisch)	94,8	98,4	0,96 [0,94;0,99]	2,14	6,74%	0,32 [0,15;0,66]	16,84	14,3	1,18 [0,67;2,09]
SOF/RBV 12W	PEG/RBV 48W	therapieerfahren mit CHC durch GT 2	--	--	--	--	--	--	--	--	--
SOF/RBV 24W	PEG/RBV 24W	therapienaiv mit CHC durch GT 3	91,2	97,5	0,94 [0,9;0,97]	4	6,02	0,66 [0,35;1,26]	6,8	11,85	0,57 [0,34;0,96]
SOF/RBV 24W	PEG/RBV 48W	therapieerfahren mit CHC durch GT 3	--	--	--	--	--	--	--	--	--
SOF/PEG/RBV 12W	PEG/RBV 24W	therapienaiv mit CHC durch GT 3	94,97	97,51	0,97 [0,95;1]	1,1	6,0	0,2 [0,07;0,53]	14,5	11,85	1,22 [0,87;1,73]
SOF/RBV 24W	PEG/RBV 48W	therapieerfahren mit CHC durch GT 2,3 und HIV-Ko-Infektion	92,26	96,68	0,95 [0,91;1]	5,81	16,62	0,35 [0,18;0,69]	--	--	--
SOF/RBV 12W	PEG/RBV 48W	therapienaiv mit CHC durch GT 2 und HIV-Ko-Infektion	83,82	96,15	0,87 [0,78;0,97]	7,35	4,64	1,58 [0,55;4,56]	10,29	54,95	0,19 [0,09;0,38]
Abkürzungen: BOC: Boceprevir; PEG: Peginterferon; PI: Proteasehemmer; SOF: Sofosbuvir; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir; W: Wochen											

Tabelle 4-211: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zu Todesfällen und Abbruch wegen UE – Patienten die für eine Behandlung mit Interferon geeignet sind

Verglichene Therapieregime		Zielgruppe, für die die verglichenen Therapieregime zugelassen sind	Todesfälle			Abbruch wegen UE		
Sofosbuvir-Regime	Vergleichs-therapie		SOF Pat. mit Ereignis(%)	VT Pat. mit Ereignis(%)	RR [95%KI]	SOF Pat. mit Ereignis(%)	VT Pat. mit Ereignis(%)	RR [95%KI]
SOF/PEG/ RBV 12W	TVR/PEG/RBV Response-gesteuert	therapienaiv mit CHC durch GT 1	0	0,38	--	2,9	9,35	0,31 [0,16;0,59]
SOF/PEG/RBV 12W	BOC/PEG/RBV 48W	therapienaiv mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose	0,00	0,27	-	2,45	14,71	0,17 [0,08;0,34]
SOF/PEG/RBV 12W	PEG/RBV 48W	therapienaiv mit CHC durch GT 1, 4(5,6) einschließlich Zirrhose, therapieerfahren mit CHC durch GT 3 (historisch)	0	0,22	--	2,41	14,26	0,17 [0,09;0,33]
SOF/RBV 12W	PEG/RBV 48W	therapieerfahren mit CHC durch GT 2	--	--	--	1,1	12,6	0,08 [0,02;0,36]
SOF/RBV 24W	PEG/RBV 24W	therapienaiv mit CHC durch GT 3	0	0,48	--	0,4	5,18	0,08 [0,01;0,55]
SOF/RBV 24W	PEG/RBV 48W	therapieerfahren mit CHC durch GT 3	--	--	--	0,4	12,6	0,03 [0;0,24]
SOF/PEG/RBV 12W	PEG/RBV 24W	therapienaiv mit CHC durch GT 3	0,0	0,48	-	2,66	5,2	0,51 [0,26;1,01]
SOF/RBV 24W	PEG/RBV 48W	therapieerfahren mit CHC durch GT 2,3 und HIV-Ko-Infektion	0,00	0,60	-	2,58	7,85	0,33 [0,15;0,71]
SOF/RBV 12W	PEG/RBV 48W	therapienaiv mit CHC durch GT 2 und HIV-Ko-Infektion	1,47	2,58	0,57 [0,07;4,8]	4,41	15,38	0,29 [0,09;0,9]
Abkürzungen: BOC: Boceprevir; PEG: Peginterferon; PI: Proteasehemmer; SOF: Sofosbuvir; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir; W: Wochen; VT: Vergleichs-therapie								

Tabelle 4-212: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zu psychiatrischen Ereignissen, Depression, Anämie – Patienten die für eine Behandlung mit Interferon geeignet sind

Verglichene Regime		Zielgruppe, für die die verglichenen Therapieregime zugelassen sind	Psychiatrische UE			Depression			Anämie		
Sofosbuvir-Regime	Vergleichs-therapie		SOF Pat. mit Ereignis (%)	ZV Pat. mit Ereignis (%)	RR [95%KI]	SOF Pat. mit Ereignis (%)	ZV Pat. mit Ereignis (%)	RR [95%KI]	SOF Pat. mit Ereignis (%)	ZV Pat. mit Ereignis (%)	RR [95%KI]
SOF/PEG/RBV 12W	TVR/PEG/RBV RGT	therapienaiv mit CHC durch GT 1	40,90	57,3	0,71 [0,62;0,82]	9,2	18,1	0,51 [0,35;0,73]	20,1	39,12	0,51 [0,41;0,64]
SOF/PEG/RBV 12W	BOC/PEG/RBV 48W	therapienaiv mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose	40,98	79,61	0,51 [0,44;0,61]	9,48	18,98	0,5 [0,34;0,73]	21,10	50,53	0,42 [0,33;0,52]
SOF/PEG/RBV 12W	PEG/RBV 48W	therapienaiv mit CHC durch GT 1, 4(5,6) einschließlich Zirrhose, therapieerfahren mit CHC durch GT 3	41	67,23%	0,61 [0,53;0,7]	9,5	21,1	0,45 [0,31;0,65]	22,19	20,93%	1,06 [0,84;1,34]
SOF/RBV 12W	PEG/RBV 48W	therapieerfahren mit CHC durch GT 2	--	--	--	--	--	--	9,1	13,3	0,68 [0,37;1,27]
SOF/RBV 24W	PEG/RBV 24W	therapienaiv mit CHC durch GT 3	--	--	--	--	--	--	--	--	--
SOF/RBV 24W	PEG/RBV 48W	therapieerfahren mit CHC durch GT 3	--	--	--	--	--	--	6,4	13,3	0,48 [0,26;0,91]
SOF/PEG/RBV 12W	PEG/RBV 24W	therapienaiv mit CHC durch GT 3	--	--	--	10,06	13,9	0,72 [0,47;1,1]	--	--	--
SOF/RBV 24W	PEG/RBV 48W	therapieerfahren mit CHC durch GT 2,3 und HIV-Ko-Infektion	--	--	--	--	--	--	10,32	30,82	0,33 [0,2;0,55]
SOF/RBV 12W	PEG/RBV 48W	therapienaiv mit CHC durch GT 2 und HIV-Ko-Infektion	--	--	--	--	--	--	8,82	35,04	0,25 [0,11;0,55]

Abkürzungen: BOC: Boceprevir; PEG: Peginterferon; PI: Proteasehemmer; SOF: Sofosbuvir; RGT: Repsonse-gesteuert; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir; W: Wochen; VT: Vergleichstherapie

Tabelle 4-213: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zu Schlaflosigkeit, Fatigue, Angst – Patienten die für eine Behandlung mit Interferon geeignet sind

Verglichene Regime		Zielgruppe, für die die verglichenen Therapieregime zugelassen sind	Schlaflosigkeit			Fatigue			Angst		
Sofosbuvir-Regime	Vergleichs-therapie		SOF Pat. mit Ereignis (%)	ZVT Pat. mit Ereignis (%)	RR [95%KI]	SOF Pat. mit Ereignis (%)	ZVT Pat. mit Ereignis (%)	RR [95%KI]	SOF Pat. mit Ereignis (%)	ZVT Pat. mit Ereignis (%)	RR [95%KI]
SOF/PEG/RBV 12W	TVR/PEG/RBV RGT	therapienaiv mit CHC durch GT 1	24,5	24,8	0,99 [0,72;1,36]	57,3	51,2	1,12 [0,99;1,26]	7,9	9,6	0,82 [0,52;1,31]
SOF/PEG/RBV 12W	BOC/PEG/RBV 48W	therapienaiv mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose	24,77	34,75	0,71 [0,57;0,89]	59,33	60,13	0,99 [0,88;1,11]	7,95	16,50	0,48 [0,27;0,85]
SOF/PEG/RBV 12W	PEG/RBV 48W	therapienaiv mit CHC durch GT 1, 4(5,6) einschließlich Zirrhose, therapieerfahren mit CHC durch GT 3	24,77	32,8	0,76 [0,61;0,94]	55,35	57,7	0,96 [0,86;1,07]	7,95	13,3	0,6 [0,39;0,92]
SOF/RBV 12W	PEG/RBV 48W	therapieerfahren mit CHC durch GT 2	--	--	--	--	--	--	--	--	--
SOF/RBV 24W	PEG/RBV 24W	therapienaiv mit CHC durch GT 3	16,4	30,46	0,54 [0,39;0,74]	30	28,07	1,07 [0,86;1,33]	--	--	--
SOF/RBV 24W	PEG/RBV 48W	therapieerfahren mit CHC durch GT 3	--	--	--	--	--	--	--	--	--
SOF/PEG/RBV 12W	PEG/RBV 24W	therapienaiv mit CHC durch GT 3	25,44	30,5	0,84 [0,66;1,06]	58,28	28,1	2,08 [1,76;2,39]	--	--	--
SOF/RBV 24W	PEG/RBV 48W	therapieerfahren mit CHC durch GT 2,3 und HIV-Ko-Infektion	14,84	27,79	0,53 [0,35;0,81]	38,71	45,32	0,85 [0,68;1,08]	--	--	--
SOF/RBV 12W	PEG/RBV 48W	therapienaiv mit CHC durch GT 2 und HIV-Ko-Infektion	20,59	20,33	1,01 [0,61;1,68]	--	--	--	--	--	--
Abkürzungen: BOC: Boceprevir; PEG: Peginterferon; PI: Proteasehemmer; SOF: Sofosbuvir; RGT: Repsonse-gesteuert; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir; W: Wochen; VT: Vergleichstherapie											

Tabelle 4-214: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zu Exanthem sowie Infektion und Parasitenbefall – Patienten die für eine Behandlung mit Interferon geeignet sind

Verglichene Therapieregime		Zielgruppe, für die die verglichenen Therapieregime zugelassen sind	Exanthem			Infektion und Parasitenbefall		
Sofosbuvir-Regime	Vergleichstherapie		SOF Pat. mit Ereignis (%)	VT Pat. mit Ereignis (%)	RR [95%KI]	SOF Pat. mit Ereignis (%)	VT Pat. mit Ereignis (%)	RR [95%KI]
SOF/PEG/RBV 12W	TVR/PEG/RBV RGT	therapienaiv mit CHC durch GT 1	17,7	44,1	0,4 [0,32;0,51]	24,3	28,44	0,85 [0,68;1,07]
SOF/PEG/RBV 12W	BOC/PEG/RBV 48W	therapienaiv mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose	18,35	28,78	0,64 [0,49;0,83]	26,30	19,42	1,35 [0,88;2,09]
SOF/PEG/RBV 12W	PEG/RBV 48W	therapienaiv mit CHC durch GT 1, 4(5,6) einschließlich Zirrhose, therapieerfahren mit CHC durch GT 3	17,91	21,96%	0,82 [0,63;1,06]	26,3	33,1	0,79 [0,64;0,99]
SOF/RBV 12W	PEG/RBV 48W	therapieerfahren mit CHC durch GT 2	--	--	--	--	--	--
SOF/RBV 24W	PEG/RBV 24W	therapienaiv mit CHC durch GT 3	--	--	--	--	--	--
SOF/RBV 24W	PEG/RBV 48W	therapieerfahren mit CHC durch GT 3	--	--	--	--	--	--
SOF/PEG/RBV 12W	PEG/RBV 24W	therapienaiv mit CHC durch GT 3	18,64	18,12	1,03 [0,74;1,43]	--	--	--
SOF/RBV 24W	PEG/RBV 48W	therapieerfahren mit CHC durch GT 2,3 und HIV-Ko-Infektion	--	--	--	--	--	--
SOF/RBV 12W	PEG/RBV 48W	therapienaiv mit CHC durch GT 2 und HIV-Ko-Infektion	--	--	--	--	--	--

Abkürzungen: BOC: Boceprevir; PEG: Peginterferon; PI: Proteasehemmer; SOF: Sofosbuvir; RGT: Repsonse-gesteuert; RBV: Ribavirin; TVR: Telaprevir; W: Wochen; VT: Vergleichstherapie

Endpunkt Lebensqualität

Die Ergebnisse zum Endpunkt Lebensqualität fasst Tabelle 4-215 zusammen. Es konnte lediglich eine historische Studie identifiziert werden, die der NEUTRINO-Studie entsprechenden Endpunkte berichtete. Da die historische Studie keine Fallzahlen berichtete, können lediglich die Mittelwerte für die Scores SF-36 PCS und SF-36-MCS gegenübergestellt werden. Daraus ergibt sich, dass die Änderung der Lebensqualität bei Therapieende sowie 24 Wochen nach Therapieende sich nach 12-wöchiger Therapie mit SOF/PEG/RBV nicht unterscheiden von der 48-wöchigen Anwendung von PEG/RBV.

Tabelle 4-215: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zur Lebensqualität – SOF/PEG/RBV 12 Wochen vs. PEG/RBV 48W

Parameter	Sofosbuvir/PEG/ RBV 12 W	PEG+RBV 48W	SOF+PEG+RBV vs. PEG+RBV
SF-36 PCS	MW (SD)	MW	Differenz*
Werte Studienbeginn	49,5 (10,04)	49,3	-
Werte Therapieende	43,2 (10,15)	46,1	-
Werte Nachbeobachtung 24 W	52,6 (9,33)	51,3	-
Änderung Therapieende	-6,5 (9,76) ^a	-3,2 ^c	-3,3
Änderung Nachbeobachtung 24 W	1,1 (8,10) ^b	2,0 ^c	-0,8
SF-36 MCS	MW (SD)	MW	Differenz
Werte Studienbeginn	50,6 (10,42)	48,9	-
Werte Studienende	43,4 (12,21)	44,8	-
Werte Nachbeobachtung 24 W	52,4 (10,04)	50,7	-
Änderung Therapieende	-6,9 (10,63) ^a	-4,1 ^c	-2,8
Änderung Nachbeobachtung 24 W	2,1 (8,97) ^a	1,8 ^c	0,3
* Die Angabe von 95%KI ist nicht möglich, da die historische Studie keine Angaben zur Anzahl der Patienten enthält			

Fazit

Für Patienten, die für eine Interferon-haltige Therapie nicht geeignet sind – bspw. aus medizinischen Gründen oder wegen Unverträglichkeit – zeigen die Ergebnisse, dass die Sofosbuvir-haltigen Regime zu hohen SVR-Raten führen, also einen dramatischen Vorteil gegenüber der Nicht-Behandlung aufweisen. Dies geht einher mit einer geringen Rate von SUE und Abbrüchen wegen UE. Diese Ergebnisse betreffen nahezu alle Patienten mit CHC, einschließlich Patienten mit Zirrhose, mit HIV-Ko-Infektion oder mit HCC vor geplanter Lebertransplantation.

Für Patienten, bei denen eine Interferon-basierte Therapie möglich ist, zeigen die historischen Vergleiche, dass unter Sofosbuvir-haltigen Regimen fast immer höhere SVR-Raten erreicht werden können. Die Sofosbuvir-basierten Regime sind mindestens so gut wie die Vergleichstherapien, häufig jedoch deutlich besser. Dieser Vorteil geht einher mit einer besseren Verträglichkeit, die sich zunächst in einer geringeren UE-Rate insgesamt äußert. Unter Sofosbuvir (Sovaldi®)

Sofosbuvir-haltiger Therapie sind insbesondere SUE und Abbrüche wegen UE sehr viel seltener als unter den Vergleichstherapien. Das Ausmaß kann teilweise als dramatisch bezeichnet werden. Seltener treten teilweise auch Depressionen und Anämien unter den Sofosbuvir-haltigen Regimen 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.

Im vorliegenden Dossier wurden Unterlagen eingereicht, die unterschiedlichen Evidenzstufen zuzuordnen sind. Im Abschnitt 4.3.1 werden Ergebnisse aus RCT dargestellt. Entsprechend §5 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA entsprechen diese Studien der Evidenzstufe Ib.

Es werden im Abschnitt 4.3.2 außerdem Ergebnisse aus historischen Vergleichen vorgelegt. Historische Vergleiche werden im 5. Kapitel der Verfahrensordnung keine Evidenzstufe zugeordnet. Die hier vorgelegten historischen Vergleiche basieren im Wesentlichen ebenfalls auf randomisierten Studien. Allerdings ist aufgrund der methodisch bedingten Einschränkungen eine geringere Evidenzstufe als für RCTs anzunehmen (Stufe I). Die Evidenzstufe historischer Vergleiche ist am ehesten vergleichbar mit der von retrospektiv vergleichenden Studien (Evidenzstufe III).

Aussagekraft der Nachweise

Aussagekraft der Nachweise basierend auf RCTs

Die Studienqualität der RCTs POSITRON und FISSION ist als hoch anzusehen. Für keine der Studien wurden Hinweise auf ein relevantes Verzerrungspotenzial gefunden. Beide Studien adressieren jeweils direkt eine relevante Fragestellung. Die in den Studien untersuchten Patienten gehören zur Patientengruppe, für die Sofosbuvir zugelassen ist. Die geprüften Therapie-regime entsprechen den jeweiligen Fachinformationen und Zulassungen.

Als patientenrelevante Endpunkte wurden SVR, unerwünschte Ereignisse und die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität untersucht. Bei dem Endpunkt SVR handelt es sich um einen Surrogatparameter, der jedoch als valider und patientenrelevanter Endpunkt anzusehen ist (s. 4.2.5.2). Wie bereits ausgeführt, sind die RCT der Evidenzstufe Ib zuzuordnen.

Die beiden RCT untersuchen jeweils unterschiedliche, aber verwandte Fragestellungen (Vergleich der 12-wöchigen Therapie mit SOF/RBV vs. 24-wöchige Anwendung von PEG/RBV bzw. vs. 12-wöchige Anwendung von Placebo). Es liegt also jeweils eine Studie mit hoher Ergebnissicherheit vor. In der Studie POSITRON wurde gegen Placebo geprüft. Ein Signifikanztest wurde nicht durchgeführt und weil für den Endpunkt SVR die Ereignisrate in

der Placebogruppe 0% betrug, wurde auch kein RR berechnet. Bei einer SVR-Rate in der Verum-Gruppe von insgesamt 77,8% - für die bezgl. der geprüften Anwendungsdauer relevante Patientengruppe mit CHC durch GT 2 von 92,7% - dürfte von sehr hoher Signifikanz auszugehen sein. Entsprechend der Methodik des IQWiG ist bei dieser Konstellation von einem Hinweis auf einen Zusatznutzen auszugehen (3). Es ist allerdings wenig wahrscheinlich, dass eine Ereignisrate von 92,7% zufällig bedingt ist. Daher ist die Studie POSITRON im Hinblick auf die Aussagekraft als Beleg einzustufen.

Für die Studie FISSION wurden ebenfalls keine Signifikanztests durchgeführt. Für einige der UE-Endpunkte (u.a. UE insgesamt, therapiebedingte UE, UE mit Schwere ≥ 3 , Abbruch wegen UE, Depression) deuten die 95%KI jedoch darauf hin, dass signifikante Ergebnisse vorliegen. Die kombinierte GT 2,3-SVR-Rate unterscheidet sich nicht, doch zeigt die Subgruppenanalyse, dass für die bezgl. der geprüften Anwendungsdauer relevante Patientengruppe mit CHC durch GT 2 ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt. Daher ist die Studie FISSION im Hinblick auf die Aussagekraft als Hinweis einzustufen.

Aussagekraft der Nachweise basierend auf historischen Vergleichen

Zur Beurteilung der Aussagekraft der historischen (nicht adjustierten indirekten) Vergleiche müssen insbesondere folgende Faktoren berücksichtigt werden:

- Art der Erkrankung und übliche Behandlung
- Vergleichbarkeit der in den Studien untersuchten Patienten
- Vergleichbarkeit der in den Studien untersuchten Therapieregime
- Qualität der eingeschlossenen Studien
- Verzerrungspotenzial auf Ebene der betrachteten Endpunkte
- Ausmaß der Effekte
- Konsistenz der Ergebnisse zwischen den eingeschlossenen Studien

Art der Erkrankung und übliche Behandlung

Die hier im Mittelpunkt stehenden Erkrankung CHC ist international einheitlich klar definiert. Diagnostiziert wird die Erkrankung ebenfalls international einheitlich durch den Nachweis von HCV-RNA, wozu in der Regel einheitliche und standardisierte Nachweisverfahren eingesetzt werden. Auch die Charakterisierung der Patienten erfolgt üblicherweise einheitlich, wobei insbesondere folgende wichtige Faktoren berücksichtigt werden: HCV-Genotyp, Status in Bezug auf eine antivirale Vorbehandlung, Vorhandensein einer Zirrhose, Ko-Infektion mit dem HIV und HCV-Viruslast. Auch bei der Behandlung der Erkrankung wird international einheitlich vorgegangen. Es werden weitgehend einheitliche standardisierte Therapieregime eingesetzt und der Therapieerfolg wird durch den Nachweis bzw. fehlenden Nachweis von HCV-RNA überprüft. Es liegen damit Bedingungen vor, die wenig Einfluss durch die jewei-

lige nationale Versorgungssituation oder individuelle Präferenzen der Behandler bei der Therapie zulassen.

Vergleichbarkeit der in den Studien untersuchten Patienten

Bedingung für den Einschluss einer Studie in einen bestimmten historischen Vergleich war, dass die Populationen in Bezug auf bekannte Einflussfaktoren möglichst ähnlich waren. In Bezug auf den Endpunkt SVR mussten die Patienten in folgenden Charakteristika übereinstimmen: HCV-Genotyp (bei GT1 auch Subtyp), Status der Vorbehandlung, HIV-Ko-Infektion. Soweit möglich wurden auch im Hinblick auf den Zirrhosestatus vergleichbare Populationen gewählt; wo dies nicht möglich war, wurde der Aspekt im Hinblick auf mögliche Verzerrung diskutiert und eingeschätzt. Studien, in denen spezielle Patientengruppen betrachtet wurden – bspw. nur „Early Responder“ – wurden ausgeschlossen.

In Bezug auf den Endpunkt UE steht das angewendete Therapieregime im Vordergrund, und von den oben genannten Patientencharakteristika sind insbesondere der HCV-Genotyp und der Status der Vorbehandlung ohne Bedeutung. Zur Beurteilung der UE bei Patienten mit HIV-Ko-Infektion wurden jedoch nur Studien herangezogen, in denen HIV-Patienten untersucht wurden, da durch die HIV-Erkrankung selbst und die Therapie der Erkrankung ein relevanter Einfluss auf UE erwartet werden kann.

Vergleichbarkeit der in den Studien untersuchten Therapieregime

Insbesondere für die Dosierung von Ribavirin finden sich international teilweise deutliche Variationen. Für die historischen Vergleiche wurden nur solche Studien bzw. Studienarme berücksichtigt, in denen die Dosierung und Anwendungsdauer möglichst exakt den Vorgaben der deutschen Fachinformationen entsprach.

Qualität der eingeschlossenen Studien

Die Qualität der eingeschlossenen Studien ist sicher unterschiedlich, doch mehrheitlich als hoch zu bezeichnen. Für alle Studien waren die Kriterien zum Einschluss bzw. Ausschluss von Patienten hinreichend beschrieben und in allen Studien wurden klar definierte Patientengruppen untersucht. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene spielt für den historischen Vergleich keine Rolle, da einzelne Arme aus den Studien herausgegriffen werden und zum Vergleich Studienarmen bzw. Patientengruppen aus den Sofosbuvir-Studien gegenübergestellt werden.

Verzerrungspotenzial auf Ebene der betrachteten Endpunkte

Das Verzerrungspotenzial für die betrachteten Endpunkte ist unterschiedlich einzuschätzen. Für den Endpunkt SVR ist davon auszugehen, dass er weitgehend verzerrungsfrei – auch über unterschiedliche Studien hinweg – betrachtet werden kann. Die Operationalisierung für den Endpunkt SVR war in allen betrachteten Studien nahezu identisch und es wurde in den meisten Studien das gleiche Testverfahren eingesetzt. SVR ist definiert als fehlender Nachweis der HCV-RNA zu einem bestimmten Zeitpunkt (in der Regel 24 Wochen nach Therapieende). Wie bereits ausgeführt gibt es bei dieser ja/nein-Entscheidung keinerlei Interpretationsspielraum durch die Behandler. Es ist auch nahezu ausgeschlossen, dass Placebo-Effekte einen

Einfluss auf diesen Endpunkt haben. Die SVR-Raten sollten daher überwiegend von den Patientencharakteristika und der Art der Therapie abhängen. Wie oben ausgeführt, wurde versucht, diese Parameter durch die Auswahl der Studien so gut wie möglich zu kontrollieren.

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse ist das Verzerrungspotenzial größer, da in den wenigsten Studien zur Erhebung und Kodierung dieses Endpunkts genauere Angaben gemacht wurden. Für bestimmte unerwünschte Ereignisse mit anzunehmenden hohen Placebo- bzw. Nocebo-Effekten (z.B. Schlaflosigkeit, Angst, psychiatrische Ereignisse) ist sicher auch ein beträchtliches Verzerrungspotenzial anzunehmen. Als wichtigste UE-Endpunkte, in denen sich Sofosbuvir-basierte Regime von den Vergleichstherapien unterscheiden, haben sich insbesondere SUE und Therapieabbruch wegen UE erwiesen. Diese UE werden einheitlich operationalisiert, so dass für diese das Verzerrungspotenzial als gering anzusehen ist. Das gilt auch für die UE Anämie.

D.h., für bestimmte Endpunkte ist studienübergreifend von einem geringen Verzerrungspotenzial auszugehen, was die Aussagekraft der historischen Vergleiche erhöht. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden nur unerwünschte Ereignisse mit geringem Verzerrungspotenzial berücksichtigt (UE-Rate insgesamt, UE mit einer Schwere ≥ 3 , SUE, Abbrüche wegen UE).

Ausmaß der Effekte

Für die Aussagekraft historischer Vergleiche muss auch das Ausmaß der Effekte bzw. die durch den historischen Vergleich ermittelten Unterschiede berücksichtigt werden. Bei geringen Effekten bzw. Unterschieden ist von einer geringen Aussagekraft auszugehen. Bei ausgeprägten Unterschieden ist die Aussagekraft höher, denn hier spielen zufällige Effekte eine geringere Rolle. Bei den hier untersuchten Endpunkten sind die Unterschiede vielfach sehr ausgeprägt, teilweise aber sogar dramatisch (bspw. SVR-Raten von über 60% vs. 0% bei Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie nicht geeignet sind oder mehr als zehnfach geringere Abbruchraten wegen UE). Bei dramatischen Effekten kann schon der Vergleich von früheren mit heutigen Patienten genügend Sicherheit bieten (3).

Konsistenz der Ergebnisse zwischen den eingeschlossenen Studien

Für die Aussagekraft der historischen Vergleiche spielt schließlich auch die Konsistenz der Ergebnisse zwischen den einzelnen Studien eine Rolle. In die historischen Vergleiche wurde eine Vielzahl von Studien eingeschlossen. Über alle Studien hinweg fanden sich bzgl. SVR-Raten und wichtiger UE-Endpunkte weitgehend konsistente Ergebnisse. Es fiel keine Studie auf, deren Wegnahme zu relevanten Veränderungen des Ergebnisses des Vergleichs geführt hätte.

Fazit zur Aussagekraft der historischen Vergleiche

Für die hier vorgelegten Vergleiche ist die Aussagekraft in der Regel mindestens als Anhaltspunkt einzustufen. Bei Vorliegen dramatischer Effekte, aufgrund der teilweise erheblichen Unterschiede zwischen den verglichenen Therapien, jedoch vielfach auch als Hinweis. Dramatische Effekte werden wie folgt definiert (in Anlehnung an (3)):

- **In Bezug auf SVR ist RR mindestens 2**

Begründung: Laut IQWiG-Methodenpapier ist die Definition des dramatischen Effekts nicht starr definiert. Das Erreichen von SVR bedeutet für die Patienten, dass das HCV dauerhaft eliminiert ist, damit das Fortschreiten der virusbedingten Leberentzündung gestoppt wird und das damit verbundene Risiko der fortschreitenden Morbidität und erhöhten Mortalität vermindert wird. Es handelt sich nicht um eine vorhersagbare Verlängerung der Lebenserwartung um einen bestimmten Zeitraum. Die SVR-Raten, die mit den heute verfügbaren Regimen erreichbar sind, liegen – je nach Patientengruppe – zwischen 23 und 77%. Eine Verfünfachung dieser Raten ist nicht möglich. Eine Verdoppelung muss vor dem Hintergrund des bisher Erreichten jedoch als dramatischer Effekt angesehen werden.

- **In Bezug auf UE ist RR maximal 0,2**

Begründung: entspricht den Ausführungen im IQWiG-Methodenpapier, wonach ein beobachtetes RR von 5 bis 10 nicht mehr allein durch Störgrößen allein erklärbar ist. Da hier UE betrachtet werden, die vermieden werden sollen, muss für das RR der Reziprokwert von 5 als Grenze gewählt werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Bei der Beschreibung des Zusatznutzens müssen die unterschiedlichen Vergleichstherapien berücksichtigt werden. Im Folgenden wird der Zusatznutzen entsprechend der Vergleichstherapie beschrieben und auf Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen bzw. Therapieregimen, die bei bestimmten Patientengruppen zugelassen sind, hingewiesen.

Die Gliederung erfolgt entsprechend der jeweils gegenüber gestellten Therapieregime:

- Sofosbuvir-haltige Regime vs. keine antivirale Therapie
- Sofosbuvir-haltige Regime vs. Proteasehemmer-haltige Triple-Therapie
- Sofosbuvir-haltige Regime vs. Peginterferon/Ribavirin

Für den Vergleich Sofosbuvir-haltige Regime vs. keine antivirale Therapie erübrigt sich die Festlegung starrer Grenzen für das Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich SVR, da der erhebliche Zusatznutzen offensichtlich ist. Für die UE-Endpunkte wird auf die Festlegung von Grenzen verzichtet, da die zu erwartenden UE selten auftreten, in der Regel nicht schwerwiegend und vorübergehend sind.

Für die übrigen Vergleiche wird das Ausmaß des Zusatznutzens definiert in Anlehnung an der im Anhang der Dossierbewertung von Ticagrelor erstmals vorgestellten Operationalisierung durch das IQWiG (221),(3). Die Definition zum Ausmaß des Zusatznutzens zeigt Tabelle 4-222. Zur Beschreibung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens werden im Hinblick auf den patientenrelevanten Endpunkt UE werden nur solche UE-Endpunkte berücksichtigt, bei denen von einem geringen Verzerrungspotenzial auszugehen ist. Dies sind:

- Schwerwiegende UE (SUE)
- UE mit einer Schwere ≥ 3
- Abbruch wegen UE
- Anämie

Tabelle 4-216: Definition zum Ausmaß des Zusatznutzens für Sofosbuvir-haltige Therapieregime

Zusatznutzen	Endpunkt	RR (Zielgröße) ¹⁾	untere Grenze 95%KI ¹⁾	obere Grenze 95%KI
Erheblich: nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens	SVR	5,88	1,33	n. z.
	UE (SUE, UE Schwere ≥ 3 , Abbruch wegen UE)	0,17	n. z.	0,75
	Lebensqualität	0,17	n. z.	0,75
Beträchtlich: gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens	SVR	1,49	1,11	
	UE (SUE, UE Schwere ≥ 3 , Abbruch wegen UE)	0,67	n. z.	0,9
	UE (Anämie)	0,33	n. z.	0,8
	Lebensqualität	0,67	n. z.	0,9
Gering: gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens	SVR		1	n. z.
	UE (SUE, UE Schwere ≥ 3 , Abbruch wegen UE)		n. z.	1
	UE (Anämie)		n. z.	1
	Lebensqualität		n. z.	1

1) Für den Endpunkt SVR wurden jeweils die Reziprokwerte der in (221),(3) genannten Werte verwendet.

Die vom IQWiG publizierte Operationalisierung des Zusatznutzens lässt sich lediglich auf die Endpunkte SVR und UE anwenden, da nur für diese das relative Risiko berechnet werden kann. In Bezug auf die Lebensqualität wurden Mittelwerte für die Änderung der jeweiligen Scores zu definierten Zeitpunkten in Bezug auf den Ausgangswert berechnet. Ein relevanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen, der zu einem erheblichen Zusatznutzen führt, wird definiert als Differenz, die mindestens 10% in Bezug auf den Normwert gilt. Als Normswert wird der für die US-Bevölkerung herangezogen, da die Studien überwiegend in US-amerikanischen Zentren durchgeführt wurden. Die Normwerte für MCS und PCS betragen jeweils 50 (222). Ein Unterschied von mindestens 5 ist also als erheblicher Zusatznutzen anzusehen. Ein signifikanter Unterschied, der kleiner als 5 ist, wird als geringer Zusatznutzen angesehen.

Sofosbuvir-haltige Regime vs. keine antivirale Therapie

Endpunkt SVR

Für Sofosbuvir-haltige Regime aus Sofosbuvir und Ribavirin ist gegenüber keiner antiviralen Therapie bzw. Placebo in Bezug auf den Endpunkt SVR ein erheblicher Zusatznutzen abzuleiten. Der Zusatznutzen der Interferon-freien Kombination aus Sofosbuvir und Ribavirin besteht darin, dass hohe SVR-Raten erzielt werden können. Dies entspricht einer Heilung der CHC und bedeutet für die Patienten, dass die Wahrscheinlichkeit einer CHC-bedingten Verschlechterung der Morbidität (bspw. Leberzirrhose) sowie die dadurch bedingte erhöhte Mortalität (insbesondere durch HCC) sinkt. Damit ist der Zusatznutzen therapeutisch bedeutsam.

Dies begründet sich sowohl auf die Ergebnisse der RCT POSITRON als auch die unter Abschnitt 4.3.2.3.7.1 dargestellten Ergebnisse zu Interferon-freien Sofosbuvir-haltigen Regimen. In der RCT POSITRON wurde für therapienaive Patienten mit CHC durch GT 2 (für diese Patientengruppe ist das in der Studie geprüfte Interferon-freie Regime zugelassen) eine SVR-Rate von 92,7% erzielt. Daraus ergibt sich – wegen des außerordentlichen Effekts – auch bei Vorliegen nur einer einzigen RCT ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der Placebogruppe (SVR 0%).

Die Ergebnisse zur Interferon-freien Anwendung von Sofosbuvir mit Ribavirin aus weiteren nicht kontrollierten Studien im Abschnitt 4.3.2.3.7.1 (FUSION, VALENCE, QUANTUM, ELECTRON, Osinusi et al. 2013, PHOTON, PS7977-2025) zeigen ebenfalls sehr hohe SVR-Raten bis zu 93,3%. Für den „historischen Vergleich“ mit einer Nicht-Behandlung ist davon auszugehen, dass die SVR-Rate – wie unter Placebo – bei 0% liegt.

Wie oben dargelegt, lässt sich aus den im Dossier vorgelegten Ergebnissen auf Basis der RCT ein Beleg, auf Basis der übrigen vorgelegten Ergebnisse ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableiten.

Endpunkt UE

In Bezug auf UE war in der RCT POSITRON die Inzidenz für die bekannte Ribavirin-assoziierte Anämie in der SOF/RBV-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe. Bei den übrigen betrachteten UE, die auf Ribavirin zurückzuführen sind, war entweder kein Unterschied zu Placebo festzustellen oder lediglich numerisch ein Nachteil für SOF/RBV nachzuweisen, doch schließen die 95%KI ein gegenteiliges Ergebnis nicht aus. Bemerkenswert ist, dass die UE-bedingte Therapieabbruchrate in der Placebo-Gruppe höher war als in der SOF/RBV-Gruppe.

Die Ergebnisse der kontrollierten RCT POSITRON werden durch die Ergebnisse zu UE aus nicht kontrollierten Studien bestätigt. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung mit Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin stimmten mit dem zu erwartenden Ribavirin-Sicherheitsprofil überein, ohne dass es zu einer vermehrten Häufigkeit der zu erwartenden unerwünschten Wirkungen kam, bzw. die unerwünschten Wirkungen mit höherem Schweregrad auftraten.

Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität

Aus der RCT POSITRON ergab sich kein Hinweis darauf, dass sich die Veränderung der Lebensqualität unter Interferon-freier Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin von der unter Placebo unterschied.

Für die Abschnitt 4.3.2.3.7.3 dargestellten Ergebnisse zur Lebensqualität ist ein Vergleich mit einer Nicht-Behandlung nicht möglich.

Fazit

Insgesamt ist ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen des Interferon-freien Regimes aus Sofosbuvir und Ribavirin gegenüber keiner antiviralen Therapie abzuleiten. Der erhebli-

che Zusatznutzen des Interferon-freien Regimes aus Sofosbuvir und Ribavirin in Bezug auf den Endpunkt SVR besteht für alle Patienten, die aus medizinischen Gründen für eine Interferon-basierte Therapie nicht geeignet sind. Für diese Patienten standen bislang keine Therapieoptionen zu Verfügung, weil sie mit den ausschließlich verfügbaren Interferon-basierten Regimen nicht behandelt werden konnten.

Sofosbuvir-haltige Regime vs. Proteasehemmer-haltige Triple-Therapie

Endpunkt SVR

Die relevanten Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sofosbuvir-haltigen Regimen gegenüber der Proteasehemmer-haltiger Triple-Therapie sind in Tabelle 4-217 dargestellt. Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt SVR bei therapienaiven Patienten mit CHC durch GT 1 ein Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen. Für Patienten mit Zirrhose ergibt sich ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Tabelle 4-217: Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt SVR - Sofosbuvir-haltige Regime vs. Proteasehemmer-haltige Triple-Therapie

Patientengruppe	RR / untere Grenze 95%KI	Ausmaß des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1	1,17 / 1,1	gering	Anhaltspunkt
therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose	1,84 / 1,19	beträchtlich	Anhaltspunkt

Endpunkt UE

Für die 12-wöchige Anwendung von SOF/PEG/RBV im Vergleich zur Proteasehemmer-haltigen Triple-Therapie wurden verschiedene historische Vergleiche durchgeführt. Tabelle 4-218 zeigt die relevanten Ergebnisse zum Ausmaß des Zusatznutzens im Überblick.

Tabelle 4-218: Ausmaß des Zusatznutzens für die Endpunkte SUE, UE mit Schwere ≥ 3 , Abbruch wegen UE und Anämie - Sofosbuvir-haltige Regime vs. Proteasehemmer-haltige Triple-Therapie

Verglichene Therapieregime		Zielgruppe, für die die verglichenen Therapieregime zugelassen sind	SUE	UE ≥ 3	Abbruch	Anämie
Sofosbuvir-Regime	Komparator		RR / obere Grenze 95%KI Ausmaß/Wahrscheinlichkeit Zusatznutzen			
SOF/PEG/RBV 12W	TVR/PEG/RBV Responsegesteuert	therapienaiv mit CHC durch GT 1	0,16 / 0,36 E/H	--	0,31 / 0,59 E/A	0,51 / 0,64 B/A
SOF/PEG/RBV 12W	BOC/PEG/RBV 48W	therapienaiv mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose	0,1 / 0,29 E/H	--	0,17 / 0,34 E/H	0,42 / 0,52 B/A
Abkürzungen: A: Anhaltspunkt; E: erheblicher Zusatznutzen, B: beträchtlicher Zusatznutzen, H: Hinweis						

In den historischen Vergleichen zu unerwünschten Ereignissen wurden jeweils Therapieregime gegenübergestellt. Die Zusammensetzung der Patientenpopulationen ist hier von untergeordneter Bedeutung, da viele Patientencharakteristika – insbesondere HCV-Genotyp, Status der Vorbehandlung – keinen Einfluss auf die unerwünschten Wirkungen haben. Ziel des Vergleichs ist die Gegenüberstellung von den jeweiligen UE unter den entsprechenden Regimen. Angemerkt werden soll außerdem, dass in der NEUTRINO-Studie der Anteil von Patienten mit Zirrhose höher war als in den historischen Studien, dennoch war die Rate von UE geringer.

Bezüglich der betrachteten UE-Endpunkte mit geringem Verzerrungspotenzial (SUE, UE mit Schwere ≥ 3 , Abbruch wegen UE, Anämie) ergibt sich für Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens Folgendes:

- Für SUE ergeben sich aus beiden Vergleichen aufgrund des dramatischen Effekts, Hinweise auf einen erheblichen Zusatznutzen für die Sofosbuvir-basierte Therapie.
- UE mit Schwere ≥ 3 wurden in den historischen Studien nicht berichtet und konnten daher für einen historischen Vergleich nicht herangezogen werden.
- Für die Rate von Abbrüchen wegen UE lässt sich für den Vergleich von 12 Wochen SOF/PEG/RBV vs. Response-gesteuerte Therapie mit TVR/PEG/RBV ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ableiten. Für den Vergleich von 12 Wochen SOF/PEG/RBV vs. 48 Wochen BOC/PEG/RBV (Dosierung und Anwendungsdauer wie für Patienten mit Zirrhose) ist aufgrund des dramatischen Effekts ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für die Therapie mit Sofosbuvir abzuleiten.
- Betreffend die Häufigkeit von Anämien sprechen beide durchgeführten Vergleiche für einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen der Sofosbuvir-basierten Therapie.

Endpunkt Lebensqualität

Es lagen aus historischen Studien keine Daten zur Lebensqualität vor, die für einen Vergleich hätten berücksichtigt werden können.

Fazit

Für die Sofosbuvir-basierten Therapieregime ergab sich im Vergleich zur Proteasehemmer-basierten Triple-Therapie insgesamt ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Dieser resultiert einerseits aus der höheren Wahrscheinlichkeit für das Erreichen von SVR und der deutlich besseren Verträglichkeit der Sofosbuvir-basierten Therapieregime. Die Vorteile können mit den erheblich selteneren schwerwiegenden UE und UE-bedingten Therapieabbrüchen belegt werden.

Sofosbuvir-haltige Regime vs. Peginterferon/Ribavirin*Endpunkt SVR*

Die relevanten Ergebnisse zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sofosbuvir-haltigen Regimen gegenüber der dualen Therapie mit Peginterferon und Ribavirin sind in Tabelle 4-219 dargestellt.

Im Vergleich zu der dualen Therapie aus Peginterferon und Ribavirin ergibt bzw. ergeben sich für den Endpunkt SVR für

- therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.
- therapienaive Patienten mit CHC durch GT 2 ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (RCT) und für therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 2 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen und für therapienaive Patienten mit CHC durch GT 2 und HIV-Ko-Infektion Anhaltspunkte für einen erheblichen Zusatznutzen.
- therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3 (SOF/RBV) Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen, für therapienaive Patienten mit CHC durch GT 3 (SOF/PEG/RBV) ein Anhaltspunkt für einen beträchtlicher Zusatznutzen und für therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3 (SOF/PEG/RBV) ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.
- therapienaive Patienten mit CHC durch GT 4(5,6) (SOF/PEG/RBV) ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.
- Aufgrund fehlender Vergleichsstudien ist ein Zusatznutzen kann für therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 2,3 und HIV-Ko-Infektion ein Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie nicht belegt werden. Es ist darauf hinzuweisen, dass die SVR-Raten unter der Sofosbuvir-basierten Therapie in dieser Population jeweils 93% (CHC durch GT 2) und 92% (CHC durch GT 3) waren.

Tabelle 4-219: Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt SVR - Sofosbuvir-haltige Regime vs. Peginterferon / Ribavirin

Patientengruppe (Art des Vergleichs)	Sofosbuvir-basiertes Regime	Vergleichstherapie	RR / untere Grenze 95%KI Ausmaß/ Wahrscheinlichkeit Zusatznutzen
therapienaive Patienten mit CHC durch GT 2 (RCT)	SOF/RBV 12W	PEG/RBV 24W	1,28 / 1,11 B/H
therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 2 (historisch)	SOF/RBV 12W	PEG/RBV 48W	1,34 / 1,03 G/A
therapienaive Patienten mit CHC durch GT 2 und HIV-Ko-Infektion (historisch)	SOF/RBV 12W	PEG/RBV 48W	1,65 / 1,35 E/A
therapienaive Patienten mit CHC durch GT 3 (historisch)	SOF/RBV 24W	PEG/RBV 24W	1,33 / 1,25 B/A
therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3 (historisch)	SOF/RBV 24W	PEG/RBV 48W	1,85 / 1,28 B/A
therapienaive Patienten mit CHC durch GT 3 (historisch)	SOF/PEG/RBV 12W	PEG/RBV 24W	1,36 / 1,23 B/A
therapienaive Patienten mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose (historisch)	SOF/PEG/RBV 12W	PEG/RBV 48W	2,46 / 1,71 E/H
therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 3 (historisch)	SOF/PEG/RBV 12W	PEG/RBV 48W	1,99 / 1,34 E/A
therapienaive Patienten mit CHC durch GT 4(5,6) (historisch)	SOF/PEG/RBV 12W	PEG/RBV 48W	1,7 / 1,53 E/A
Abkürzungen: A: Anhaltspunkt; E: erheblicher Zusatznutzen, B: beträchtlicher Zusatznutzen; G: geringer Zusatznutzen; H: Hinweis; K: kein Zusatznutzen			

Endpunkt UE

Für die Anwendung von SOF/PEG/RBV oder SOF/RBV im Vergleich zur dualen Therapie mit PEG/RBV wurde ein RCT sowie verschiedene historische Vergleiche durchgeführt. Tabelle 4-220 zeigt die relevanten Ergebnisse zum Ausmaß des Zusatznutzens im Überblick.

Tabelle 4-220: Ausmaß des Zusatznutzens für die Endpunkte SUE, UE mit Schwere ≥ 3 , Abbruch wegen UE, Anämie - Sofosbuvir-haltige Regime vs. Peginterferon / Ribavirin

Verglichene Therapieregime		Zielgruppe, für die die verglichenen Therapieregime zugelassen sind	SUE	UE ≥ 3	Abbruch	Anämie
Sofosbuvir-Regime	Vergleichs-therapie		RR / obere Grenze 95%KI Ausmaß Zusatznutzen			
SOF/RBV 12W	PEG/RBV 24W	therapienaiv mit CHC durch GT 2 (RCT)	2,21 / 8,47 K ¹⁾ /H	0,38 / 0,64 E/H	0,1 / 0,32 E/H	0,68 / 1,17 K/H
SOF/PEG/RBV 12W	PEG/RBV 48W	therapienaiv mit CHC durch GT 1 mit Zirrhose, therapienaiv mit CHC durch GT 4(5,6) und therapieerfahren mit CHC durch GT 3 (historisch)	0,32 / 0,66 E/H	1,18 / 2,09 K ¹⁾ /A	0,21 / 0,38 E/A	1,06 / 1,34 K/A
SOF/RBV 12W	PEG/RBV 48W	therapieerfahren mit CHC durch GT 2 (historisch)	--	--	0,08 / 0,36 E/H	0,68 / 1,27 K/A
SOF/RBV 24W	PEG/RBV 24W	therapienaiv mit CHC durch GT 3 (historisch)	0,66 / 1,26 K ¹⁾ /A	0,57 / 0,96 G/A	0,08 / 0,55 E/H	--
SOF/RBV 24W	PEG/RBV 48W	therapieerfahren mit CHC durch GT 3 (historisch)	--	--	0,03/0,24 E/H	0,48 / 0,91 K/A
SOF/PEG/RBV 12W	PEG/RBV 24W	therapienaiv mit CHC durch GT 3 (historisch)	0,2 / 0,53 E/H	1,22 / 1,73 K ¹⁾ /A	0,51 / 1,01 K/A	--
SOF/RBV 24W	PEG/RBV 48W	therapieerfahren mit CHC durch GT 2,3 und HIV-Ko-Infektion (historisch)	0,35 / 0,69 E/A	--	0,33 / 0,71 E/A	0,33 / 0,55 B/A
SOF/RBV 12W	PEG/RBV 48W	therapienaiv mit CHC durch GT 2 und HIV-Ko-Infektion (historisch)	1,58 / 4,56 K ¹⁾ /A	0,19 / 0,38 E/A	0,29 / 0,9 G/A	0,25 / 0,55 B/A
1) untere Grenze 95%KI <1 Abkürzungen: A: Anhaltspunkt; E: erheblicher Zusatznutzen, B: beträchtlicher Zusatznutzen; G: geringer Zusatznutzen; H: Hinweis; K: kein Zusatznutzen						

Auch im Hinblick auf die historischen Vergleiche zu UE unter Sofosbuvir-basierten Regimen vs. Regime der dualen Therapie aus Peginterferon/Ribavirin soll nochmals darauf hingewiesen werden, dass Therapieregime verglichen wurden, um die Art, Schwere und Häufigkeit von UE unter definierten Therapieregimen zu analysieren. Die Patientencharakteristika, insbesondere im Hinblick auf HCV-Genotyp, Status der Vorbehandlung und Zirrhosestatus waren dagegen zweitrangig, weil von ihnen kein oder ein allenfalls geringer Einfluss auf die UE zu erwarten ist. Bei den Therapieregimen, die zum Einsatz bei Patienten mit HIV-Ko-Infektion zugelassen sind, wurden in den historischen Vergleichen jedoch immer nur Studien mit ausschließlich HIV-Patienten berücksichtigt, da durch die HIV-Ko-Infektion selbst und deren Behandlung ein relevanter Einfluss auf UE zu erwarten ist.

Bezüglich der betrachteten UE-Endpunkte mit geringem Verzerrungspotenzial (SUE, UE mit Schwere ≥ 3 , Abbruch wegen UE, Anämie) wurden insgesamt acht Varianten von Therapieregimen verglichen, woraus sich für Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens Folgendes ergab:

- Zur Beurteilung der Häufigkeit von SUE konnten sechs Vergleiche durchgeführt werden.
 - In drei Fällen war kein Zusatznutzen abzuleiten (Hinweis aus RCT zum Vergleich SOF/RBV 12W vs. PEG/RBV 24W; Anhaltspunkte aus historischen Vergleichen SOF/RBV 24W vs. PEG/RBV 24W und SOF/RBV 12W vs. PEG/RBV 48W).
 - Aus drei Vergleichen ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen, für den zwei historische Vergleiche Hinweise zeigen (SOF/PRG/RBV 12W vs. PEG/RBV 48W und SOF/PRG/RBV 12W vs. PEG/RBV 24W) und ein weiterer historischer Vergleich bei HIV-ko-infizierten Patienten einen Anhaltspunkt gibt (SOF/RBV 24W vs. PEG/RBV 48W).
- Die Häufigkeit von UE mit Schwere ≥ 3 konnte in fünf Vergleichen untersucht werden.
 - Einen erheblicher Zusatznutzen zeigt der in der RCT durchgeführte Vergleich von SOF/RBV 12W vs. PEG/RBV 24W (Hinweis) sowie der historische Vergleich SOF/RBV 12W vs. PEG/RBV 48 W bei HIV-Patienten (Anhaltspunkt).
 - Für SOF/RBV 24W vs. PEG/RBV 24W ergibt der historische Vergleich einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.
 - Für SOF/PEG/RBV 12W vs. PEG/RBV 48W sowie für SOF/PEG/RBV 12W vs. PEG/RBV ergeben sich aus den historischen Vergleichen kein Zusatznutzen (Anhaltspunkt).
- Die Rate von Abbrüchen wegen UE wurde in acht Vergleichen untersucht.

- Für SOF/PEG/RBV 12W vs. PEG/RBV 24W zeigt der historische Vergleich keinen Zusatznutzen (Anhaltspunkt).
- Für SOF/RBV 12W vs. PEG/RBV 48W bei HIV-Patienten ergibt sich aus dem historischen Vergleich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.
- Aus allen übrigen Vergleichen lässt sich ein erheblicher Zusatznutzen ableiten. Für SOF/RBV 12W vs. PEG/RBV 24W (RCT) sowie für SOF/RBV 12W vs. PEG/RBV 48W, SOF/RBV 24W vs. PEG/RBV 24W und SOF/RBV 24W vs. PEG/RBV 48W (dramatische Effekte bei historischen Vergleichen) gibt es Hinweise auf einen erheblichen Zusatznutzen. Für SOF/PEG/RBV 12W vs. PEG/RBV 48W und SOF/RBV 24W vs. PEG/RBV 48W gibt es aus historischen Vergleichen einen Anhaltspunkt auf erheblichen Zusatznutzen.
- Die Häufigkeit der Ribavirin-assoziierten Anämie wurde in sechs Vergleichen analysiert:
 - Aus vier Vergleichen ergab sich kein Zusatznutzen, nämlich für SOF/RBV 12W vs. PEG/RBV 24W (Hinweis aus RCT) sowie SOF/PEG/RBV 12W vs. PEG/RBV 48W, SOF/RBV 12W vs. PEG/RBV 48W und SOF/RBV 24W vs. PEG/RBV 48W (Anhaltspunkte aus historischen Vergleichen).
 - Aus zwei weiteren historischen Vergleichen lässt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten. Dies betrifft die Therapieregime SOF/RBV 24W vs. PEG/RBV 48W und SOF/RBV 12W vs. PEG/RBV 48W bei HIV-Patienten.

Endpunkt Lebensqualität

Die Ergebnisse zur Lebensqualität, die im Rahmen des RCT erhoben wurden, sind in Tabelle 4-221 zusammengefasst.

Tabelle 4-221: Ergebnisse für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie FISSION

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)						
	SOF/RBV			PEG/RBV			SOF/RBV vs. PEG/RBV
	N	MW (SD)	p-Wert ^a	N	MW (SD)	p-Wert ^a	Differenz; p-Wert ^b
SF-36 PCS							
Werte Studienbeginn	98 ^c	47,3 (9,86)	–	97 ^c	49 (10,31)	–	-1,7; <0,18
Änderung Therapieende vs. Baseline	81	0,5 (8,69)	0,40	68	-4,3 (9,34)	<0,001	4,8; <0,001
SF-36 MCS							
Werte Studienbeginn	98 ^c	49,5 (11,16)	–	97 ^c	49 (10,64)	–	0,5; 0,63
Änderung Therapieende vs. Baseline	81	-3,7 (11,47)	0,039	68	-8,1 (12,79)	<0,001	4,4; 0,012
a: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test (Wilcoxon signed rank test). b: Der p-Wert resultiert aus Wilcoxon-Rang-Sum Test (Wilcoxon rank sum test). c: Anzahl der Patienten der FA-Population mit Lebensqualitätsauswertung zu Studienbeginn. MCS: Mental Component Summary, MW: Mittelwert, PCS: Physical Component Summary, PEG : Pegylated Interferon/Peg-IFN-alfa-2a, RBV: Ribavirin, SD: Standardabweichung, SOF: Sofosbuvir.							

Die Verschlechterung der Lebensqualität war unter der 24-wöchigen Anwendung von PEG/RBV sowohl für die physische als auch die mentale Gesundheit signifikant größer als unter der 12-wöchigen Anwendung von SOF/RBV. Die Differenz lag bei 4,8 (SF-36 PCS) bzw. 4,4 (SF-36 MCS).

Entsprechend der oben festgelegten Definition resultiert aus diesen Ergebnissen ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für SOF/RBV.

Aus historischen Studien liegen für den Endpunkt Lebensqualität keine belastbaren Ergebnisse vor.

Fazit

Im Vergleich zur dualen Therapie mit Peginterferon und Ribavirin ist für Sofosbuvir-haltige Regime insgesamt ein erheblicher Zusatznutzen anzunehmen, wobei die Wahrscheinlichkeit überwiegend als Anhaltspunkt zu werten ist. Der Zusatznutzen besteht einerseits in der höhe-

ren Wahrscheinlichkeit, dass ein SVR erreicht wird und damit das Risiko für zunehmende Morbidität und erhöhte Mortalität vermindert wird. Dies gilt für alle untersuchten Patientengruppen. Außerdem konnte für die Sofosbuvir-basierten Regime ein Zusatznutzen für UE-Endpunkte gefunden werden, der insgesamt als erheblich beschrieben werden kann. Hier ist für die Wahrscheinlichkeit insgesamt ebenfalls ein Anhaltspunkt anzunehmen. Der Zusatznutzen besteht darin, dass insbesondere Abbrüche wegen UE seltener sind, in einigen Vergleichen auch die Rate von SUE und Anämien. Der Zusatznutzen in Bezug auf UE gilt für alle dargestellten Patientengruppen. Für therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 2 wird ein erheblicher Zusatznutzen aus dem dramatischen Effekt bei der Abbruchrate aufgrund der verkürzten Therapiedauer ohne die Interferon-assoziierten UE in Zusammenhang mit der sehr hohen SVR-Rate abgeleitet.

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 4-222: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie nicht geeignet sind: • therapienaive Patienten mit CHC (GT 1, 2, 3) einschließlich Patienten mit Zirrhose, HIV-Ko-Infektion (GT 1, GT 2) oder HCC-Patienten (GT 1-6), die auf eine Lebertransplantation warten • therapieerfahrene Patienten mit CHC (GT 2, 3) einschließlich Patienten mit Zirrhose, HIV-Ko-Infektion oder HCC-Patienten (GT 1-6), die auf eine Lebertransplantation warten	erheblich
Patienten, die für eine Interferon-basierte Therapie geeignet sind: • therapienaive Patienten mit CHC (GT 1-6) einschließlich Patienten mit Zirrhose und HIV-Ko-Infektion (GT 2) • therapieerfahrene Patienten mit CHC (GT 2, 3) einschließlich Patienten mit Zirrhose und HIV-Ko-Infektion	erheblich

4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.

entfällt

Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-223: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Entfällt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Es liegt lediglich für therapienaive Patienten mit CHC durch GT 2, einschließlich für Interferon ungeeignete Patienten, Evidenz aus direkt vergleichenden RCT vor (s. Abschnitt 4.3.1 und 4.4.2). Für alle anderen Patientenpopulationen konnte auf der Basis der verfügbaren Studien und Publikationen ein adjustierter indirekter Vergleich nicht durchgeführt werden.

Es ist jedoch auf Basis der durchgeführten Studien mit Sofosbuvir, die unter anderem einarmige Studien und nicht kontrollierte vergleichende Studien umfassen, eine breite Zulassung für die Anwendung von Sofosbuvir in Kombination mit anderen Arzneimitteln bei Erwachsenen mit CHC erteilt worden. Von der EMA wurde der Antrag auf ein beschleunigtes Zulassungsverfahren genehmigt. Es handelt sich nicht um eine bedingte Zulassung. D.h., die Ergebnisse aus den (teilweise noch nicht abgeschlossenen) Studien waren für die EMA und die FDA ausreichend, um diese Zulassung zu erteilen.

Daher werden auch in diesem Dossier diese Ergebnisse dargestellt. Darüber hinaus werden Ergebnisse aus nicht adjustierten indirekten Vergleichen („historischen Vergleichen“) vorgestellt, um den Zusatznutzen der Sofosbuvir-haltigen Therapieregime bei allen Patientengruppen und für alle Vergleichstherapien umfassend darzulegen. Die Begründung für dieses Vorgehen wurde bereits am Beginn des Abschnitts 4.3.2.3 detailliert dargestellt.

Bei der Begründung für die Vorlagen weiterer Untersuchungen ist zwischen zwei Patientengruppen zu unterscheiden:

- Patienten, die wegen schwerer Komorbiditäten oder Unverträglichkeit für eine Interferon-basierte Therapie nicht in Frage kommen
- Patienten, bei denen eine Interferon-basierte Therapie möglich ist

Patienten, die aus medizinischen Gründen oder wegen Unverträglichkeit für eine Interferon-basierte Therapie nicht in Frage kommen

Bislang war für die antivirale Therapie zur Elimination des HCV bei CHC in jedem Fall die Anwendung von (Peg)interferon alfa-2 zwingend erforderlich. Für Patienten, bei denen Interferon wegen der Kontraindikationen (siehe Fachinformation PEGASYS, Roche Pharma AG, Stand: Oktober 2013 (7) und PEGINTRON, MSD, Stand: Mai 2013 (8), wegen bestehender Komorbiditäten (10)) oder Unverträglichkeit nicht eingesetzt werden konnte, stand daher bislang keine Therapieoption zur Verfügung. Mit der Zulassung von Sofobuvir ist in Zukunft bei allen Patienten mit CHC durch die Genotypen 1, 2 und 3, incl. Patienten mit Zirrhose, HIV-Ko-Infektion oder HCC, eine Interferon-freie Therapie möglich.

Spontane Viruselimination ist bei CHC eine Rarität (siehe Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft im Anhörungsverfahren zur Nutzenbewertung von Boceprevir (215),(10),(216)). Auch in der POSITRON-Studie (s. Abschnitt 4.3.1) konnte im Placebo-Arm bei keinem Patienten eine Viruselimination nachgewiesen werden. Es ist daher davon auszugehen, dass nicht behandelten Patientenpopulationen die SVR-Rate 0% beträgt. In den mit Sofosbuvir-basierten Therapieregimen durchgeführten Studien wurden jedoch – je nach Patientengruppe – SVR-Raten von 65 bis 93% erzielt. Die hohen SVR-Raten gehen einher mit einer sehr guten Verträglichkeit. Die am häufigsten berichteten UE während der Behandlung mit Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin stimmten mit dem zu erwartenden Sicherheitsprofil der Therapie mit Ribavirin überein, ohne dass es zu einer vermehrten Häufigkeit der UE kam oder die UE mit höherem Schweregrad auftraten (31). SUE und Therapieabbrüche wegen UE sind selten. Zudem ist die Therapiedauer bei vielen Patienten mit nur 12 Wochen erheblich kürzer als bei den bisherigen Regimen.

Patienten, bei denen eine Interferon-basierte Therapie nicht möglich ist, können nicht in direkt mit der Standardtherapie vergleichende Studien eingeschlossen werden. Da ohnehin bekannt ist, dass spontane Viruseliminationen selten sind, erübrigen sich auch reine Placebovergleiche. Der in den Studien zur Prüfung Interferon-freier Sofosbuvir-basierter Regime nachgewiesene Nutzen ist also für diese Patientengruppe als Zusatznutzen anzusehen.

Besonderer Erwähnung bedarf die Gruppe der Patienten mit HCC, die auf eine Lebertransplantation warten. Für diese gibt es in der aktuellen deutschen Leitlinie keine speziellen Hinweise zur Durchführung einer antiviralen Therapie (10). Es gibt keine Standardbehandlung für Patienten mit CHC, bei denen es nach Transplantation zu einer Re-Infektion des Spenderorgans kommt (79). Die derzeit verfügbaren Interferon-basierten Therapieregime sind vergleichsweise gering wirksam, werden schlecht vertragen und sind zudem nicht zugelassen für Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose oder für Patienten, die auf eine Transplantation warten.

Es wurde daher die Anwendung von SOF/RBV in einer einarmigen Studie geprüft bei Patienten mit CHC und HCC, die auf der Warteliste für eine Transplantation stehen. Zu begründen ist dies wie folgt:

- Wie ausgeführt, gibt es keine standardisierte Vorgehensweise bei diesen Patienten
- Es besteht ein hoher therapeutischer Bedarf, denn bei 10 bis 40% der Patienten entwickelt sich innerhalb von 10 Jahren nach Transplantation eine Transplantatzirrhose aufgrund der HCV-Infektion (10), so dass es für Langzeit-Prognose von größter Relevanz ist, möglichst vor Transplantation das HCV zu eliminieren. Ganz abgesehen davon, dass das HCC die Haupttodesursache infolge der Zirrhose darstellt und die Einjahresüberlebensraten nur zwischen 39 und 42% liegen (80).

Auch der Entwurf der CHMP-Richtlinie zur Prüfung von direkt antiviral wirkenden Substanzen (DAA) zur Behandlung der CHC weist darauf hin, dass einarmige Studien bei Transplantationspatienten durchgeführt werden können, wenn ein Vorteil bei Nicht-Transplantationspatienten mit jeweils relevantem Genotyp und Stadium der Lebererkrankung nachgewiesen wurde. Solche einarmigen Studien, die Daten zur Pharmakokinetik, Sicherheit und zum virologischen Ansprechen einschließlich SVR liefern, können ausreichen um eine Indikation zu unterstützen, vorausgesetzt, die antivirale Aktivität ist vergleichbar der bei Nicht-Transplantationspatienten. Patienten mit dekompenzierter Lebererkrankung, bei denen der „Standard of Care“ nicht eingesetzt werden kann, stellen eine wichtige Zielpopulation für DAA dar, unabhängig davon, ob die Patienten in der Prä-Transplantationsphase sind oder nicht. (73)

Für Patienten mit HCC vor Transplantation können nachfolgend keinerlei vergleichende Ergebnisse gezeigt werden, weil bislang keine historische Studie durchgeführt wurde, in der die antivirale Therapie vor der Transplantation begonnen wurde. Das Fehlen entsprechender historischer Studien ist ein weiteres Indiz dafür, dass die hier betrachteten Patienten sehr schwer zu behandeln sind.

Die Bedeutung der Interferon-freien Behandlung von Patienten mit HCC und bevorstehender Lebertransplantation ist immens. Der hohe therapeutische Bedarf veranlasste sowohl das BfArM als auch die EMA vor der Zulassung von Sofosbuvir ein Compassionate-Use-Programm für diese Patientengruppe zu genehmigen (81),(82).

Patienten, bei denen eine Interferon-basierte Therapie möglich ist

Für alle Patienten, bei denen eine Interferon-basierte Therapie möglich ist und keine Evidenz aus direkt vergleichenden Studien abgeleitet werden kann, wird der Zusatznutzen von Sofosbuvir-haltigen Regimes mittels historischer Vergleiche untersucht. Dazu wurde systematisch nach historischen Studien gesucht, in denen in mindestens einem Studienarm die jeweilige Vergleichstherapie (PEG/RBV bzw. Triple-Therapie aus Proteasehemmer/PEG/RBV) geprüft wurde (s. Abschnitt 4.2.3.2).

Aus den historischen Studien wurden die Daten zu den relevanten Endpunkten (SVR, UE, ggf. Lebensqualität) extrahiert und tabellarisch aufbereitet. Für jeden Endpunkt wurden die

Maße RR, OR und ARR für den Vergleich mit den Sofosbuvir-Studien jeweils vergleichend zu jeder zu berücksichtigenden historischen Studie bestimmt. Für jede betrachtete Patientengruppe wurden außerdem gepoolte Ergebnisse ermittelt und RR, OR und ARR bestimmt.

Wegen fehlender Brückenkompaktoren war eine Adjustierung nicht möglich, woraus sich ein methodisch bedingtes Verzerrungspotenzial ergibt. Es wird daher jeweils im Abschnitt betreffend das Verzerrungspotenzial auf Studienebene dargelegt, inwieweit die in den Studien eingeschlossenen Patientenpopulationen vergleichbar sind. Im Abschnitt 4.4.1 ist dargelegt, warum die aus den historischen Vergleichen gewonnenen Aussagen zum Zusatznutzen mindestens als Anhaltspunkte anzusehen sind.

Es ist dem pU bewusst, dass die hier angewendete Methode formal nicht den Anforderungen des Dossiers entspricht. Jedoch stellen die Ergebnisse aus den historischen Vergleichen die beste verfügbare Evidenz für die jeweiligen Patientengruppen dar, die daher auch darzulegen und entsprechend §5 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA auch zu berücksichtigen ist.

Zudem sieht das Methodenpapier des IQWiG bei sogenannten dramatischen Effekten durchaus die Möglichkeit vor, einen historischen Vergleich durchzuführen (3). Die Ergebnisse, die für Sofosbuvir-haltige Therapieregime gegenüber der Vergleichstherapie erzielt werden, sind als dramatisch anzusehen. Insofern ist die Vorlage historischer Vergleiche gerechtfertigt.

Studien der Phase 2 mit Sofosbuvir in Kombination mit PEG/RBV zeigten einen dramatischen Effekt bei Patienten mit GT 1. Es wurden Ansprechraten von über 90% (GT 1) bis fast 100% (GT 2) erreicht. Dabei gab es bisher keine Hinweise auf zusätzliche Nebenwirkungen und die Therapiedauer ist mit 12 Wochen deutlich kürzer als bei der Vergleichstherapie, die mindestens 24, häufig auf 48 Wochen dauert (61),(62),(63),(64),(65). Bei den Genotypen 1, 2 und 3 ist erstmals eine Interferon-freie Therapie der CHC möglich. Insbesondere Patienten, die auf eine vorangegangene Interferon-basierte Therapie nicht angesprochen haben oder bei denen Interferon nicht eingesetzt werden kann (bspw. aus medizinischen Gründen oder wegen Unverträglichkeit) und die daher bislang für eine antivirale Behandlung überhaupt nicht in Frage kamen, erhalten mit Sofosbuvir eine Therapieoption.

Neben diesem dramatischen Effekt, der eine Ergebnissicherheit bietet, war ein vergleichendes Studiendesign aus einer Vielzahl von weiteren gewichtigen Gründen insbesondere bei Patienten mit GT 1-Infektion nicht möglich (s.a. auch Abschnitt 4.5.3). Die wichtigsten Gründe sind:

- Randomisierung: Nach Kenntnis der klaren Überlegenheit von Sofosbuvir aus den Phase 2-Studien gab es keine Unsicherheit, welche der gegenübergestellten Therapien besser sein würde. Ein wissenschaftliches Grundprinzip, auch Equipose genannt, beschreibt in diesem Zusammenhang, dass sich die randomisierte Zuweisung von Patienten in Studienarme nur dann rechtfertigen lässt, wenn die Effekte der Intervention unsicher sind (66),(67). Die Intention der Randomisierung, nämlich einen möglichen Selektions-Bias zu minimieren, würde durch die zu erwartende massive Verzerrung auf-

grund der bekannten Interferon-bedingten schweren Nebenwirkungen ins Gegenteil verkehrt.

- Verblindung: Eine Verblindung wäre schwierig, da die auftretenden Nebenwirkungen im Interferon-Arm zu einer "klinischen" Entblindung führen würden. Der notwendige Vergleich einer Injektion mit einer oralen Darreichungsform hätte nur unter großem Aufwand verblindet werden können (Double-Dummy-Design) (68).
- Rekrutierung: Da Patienten über die Vorteile von Sofosbuvir im Sinne eines "Informed Consent" informiert werden, ist insbesondere mit Rekrutierungsschwierigkeiten und hohen Abbruchraten zu rechnen.
- Eine kontrollierte Studie hätte aufgrund der längeren Behandlungszeit im Kontrollarm sehr viel länger gedauert. Der Zugang zu einer wichtigen Innovation insbesondere bei Patienten mit hohem therapeutischen Bedarf, hätte sich daher unverantwortlicher Weise verzögert. Die beschleunigten Zulassungsverfahren in Europa und den USA untermauert die Notwendigkeit des schnellsten Patientenzugangs zu Sofosbuvir.

Im Rahmen der Beratungsgespräche mit nationalen und internationalen Zulassungsbehörden (FDA, MHRA und MPA) zum klinischen Entwicklungsprogramm von Sofosbuvir wurde daher vereinbart, die Wirksamkeit und Sicherheit von Sofosbuvir in Kombination mit PEG und RBV nicht anhand direkter Vergleichsstudien mit einem aktiven Komparator (Standardtherapie) oder Placebokontrollarm sondern auf Basis eines historischen Vergleichs zu zeigen (70),(68),(71).

In Übereinstimmung mit relevanten Guidelines zur Auswahl von Kontrollgruppen (72) sowie den CHMP Guidelines zu HCV (Version 2009 und Draft 2011;(73),(74) haben diese Argumente die Zulassungsbehörden FDA und EMA überzeugt, das einarmige Studiendesign auf Basis eines historischen Vergleichs zu befürworten und zu genehmigen: (Quelle für das folgende Zitat: (75); Übersetzung)

Gilead Sciences, Inc. wird zusätzliche Informationen liefern bezgl. dessen, was abgestimmt wurde in Bezug auf die Akzeptanz eines historischen Kontrollarms anstelle eines aktiven Komparators in Form des aktuellen Standards (SOC) für Behandlungstudien bei HCV. Die Protokolle zu den MPA (Medical Products Agency, Sweden)- und MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, UK)-Treffen wurden kürzlich an die PMDA (Pharmaceuticals Medical Devices Agency, Japan) geschickt. Es wurde mit diesen Zulassungsbehörden eine definitive Übereinkunft erreicht, dass ein historischer Kontrollarm in der Sofosbuvir-Phase 3-Studie GS-US-334-0110 (**NEUTRINO**) und der Phase 3-Studie zur Fix-Dosis-Kombination GS US 337-0102 (ION-1), die beide derzeit bei therapie-naiven Patienten durchgeführt werden.

Gleichermaßen hat die US-FDA das Design der laufenden Studie GS-US-334-0108 (**FUSION**) bei therapieerfahrenen GT 2- und 3-Patienten akzeptiert. Diese Studie

umfasst keinen SOC-Arm und vergleicht SVR-Raten mit einer angenommenen spontanen Response-Rate. Die US-FDA hat festgestellt, dass diese Studie in die Zulassung mit eingehen kann.

Behörde	Datum Korrespondenz der Behörde	Thema
FDA	15. Juni 2012	GS-US-334-0110 (NEUTRINO): Zustimmung zu historischem Kontroll-Design und Kontroll-SVR-Rate von 60% bei therapienaiven Patienten mit GT 1,4,5,6 Außerdem kann die Kontroll-Rate (SVR-Berechnung) verwendet werden für das Design der GS-7977 + GS-5885 Fix-Dosis-Kombinationen (FDC)-Studie bei therapienaiven Patienten mit GT 1 (GS-US-337-0102).
FDA	24. September 2012	GS-US-334-0108 (FUSION): FDA stimmt dem vorgeschlagenen Studiendesign zu, das keinen Komparator basierend auf dem derzeitigen Behandlungsstandard vorsieht; die einzige Empfehlung war, den statistischen Ansatz im Hinblick auf den Referenzarm zu vereinfachen und dass die Zulassung sich nicht auf historische Kontrolldaten beziehen wird.
FDA	15. Oktober 2012	(Akzeptanz von Studiendesigns und Daten, die in NDA (new drug application) einbezogen werden) FDA stimmt zu, dass das globale Phase 3-Programm für GS-7977 ausreichen Information liefert um die Einreichung für eine NDA (new drug application) zu unterstützen.
MPA (Sweden)	7. Juni 2012 (Scientific Advice) – kürzlich zu PMDA geschickt	GS-US-334-0110 (NEUTRINO): Zustimmung der MPA zu historischer Kontrolle für NEUTRINO Die MPA stellt außerdem fest, dass das Fehlen eines aktiven Kontroll/Placebo-Arms in Studien mit GS-7977 und der GS-7977/GS-5885-Fix-Dosis-Kombination ohne Bedeutung ist, wenn das Ergebnis hohe SVR-Raten zeigt.
MHRA	4. Juli 2012 – kürzlich zu PMDA geschickt	GS-US-334-0110 (NEUTRINO): MHRA betrachtet eine kontrollierte Studie (aktiver Kontroll/Placebo-Arm) als nicht durchführbar

Wie mit den Zulassungsbehörden abgestimmt, erfolgte die Fallzahlschätzung für die NEUTRINO-Studie auf Grundlage einer historischen SVR-Rate von rund 60% (76),(21). Da es sich um die wesentliche Zulassungstudie für Patienten mit CHC durch GT 1 handelt, werden die Ergebnisse in diesem Dossier dargestellt. Zusätzlich wird in historischen Vergleichen das Sofosbuvir-basierte Therapieregime den Vergleichstherapien Proteasehemmer/PEG/RBV bzw. PEG/RBV gegenübergestellt.

Patienten mit CHC durch HCV-GT 2, die erfolglos vorbehandelt sind und Patienten mit CHC durch HCV-GT 3

Für therapienaive Patienten mit CHC durch den GT 2 sowie für Patienten mit CHC durch GT 2, die für eine Interferon-basierte Therapie nicht in Frage kommen, werden Ergebnisse aus den RCT POSITRON und FISSION im Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt. Darüber hinaus wurde die Anwendung von SOF/RBV bei therapieerfahrenen Patienten mit GT 2,3-Infektion in der nicht kontrollierten, randomisierten Studie FUSION untersucht. Wie bereits erwähnt, hat die FDA diese Studie ebenfalls für die Zulassung anerkannt (s.o.) und auch die EMA hat die Studie für die Zulassung berücksichtigt (s. z.B. SPC Sovaldi (77)). Für therapieerfahrene Patienten mit CHC durch GT 2 liegen außerdem Zwischenergebnisse aus der RCT VALENCE vor, die ebenfalls hier berichtet werden (s.a.u.).

Patienten mit CHC durch den GT 3 wurden in Bezug auf die Therapie bislang als den Patienten mit GT 2 so ähnlich angesehen, dass sie in allen Leitlinien zusammengefasst betrachtet werden (10). Entsprechend wurde bei der Planung der Sofosbuvir-Studien davon ausgegangen, dass die Genotypen 2 und 3 auf eine Sofosbuvir-basierte Therapie ähnlich ansprechen würden und sie daher – wie bisher – zusammengefasst betrachtet werden können. Vor diesem Hintergrund wurde in den RCT POSITRON und FISSION die 12-wöchige Anwendung von SOF/RBV kontrolliert geprüft. Bei der Auswertung dieser Studien stellte sich jedoch heraus, dass die Wahrscheinlichkeit für eine Viruselimination (SVR) bei Patienten mit CHC durch den GT 3 geringer ist als bei GT 2-Infektion (siehe Abschnitt 4.3.1.3.4). Aus diesem Grund wurde in der ebenfalls Placebo-kontrollierten RCT VALENCE der Placebo-Arm aufgelöst und alle Patienten mit CHC durch den GT 3 erhielten eine insgesamt 24-wöchige Therapie mit SOF/RBV. Diese Anwendungsdauer entspricht der Zulassung von Sofosbuvir und daher werden die Zwischenergebnisse der VALENCE-Studie hier dargestellt.

Sowohl für therapieerfahrene Patienten mit CHC/GT 2, die für eine Interferon-basierte Therapie in Frage kommen, als auch für Patienten mit CHC/GT 3 ist es nicht möglich, einen adjustierten indirekten Vergleich durchzuführen, weil Sofosbuvir nicht in Studien mit einem geeigneten Brückenkomparator geprüft wurde. Daher werden für diese Patienten historische Vergleiche vorgelegt.

Therapienaive Patienten mit CHC durch HCV-GT 4(5,6)

Infektionen mit dem HCV-GT 4(5,6) haben in Deutschland nur einen geringen Anteil an allen Patienten mit CHC (siehe Modul 3 des Dossiers). Patienten mit GT 4 und zulassungskonformer Behandlung mit Sofosbuvir wurden in der Studie NEUTRINO eingeschlossen. Die Ergebnisse werden dargestellt und ein historischer Vergleich durchgeführt.

Patienten mit CHC und einer Ko-Infektion mit dem HIV

Bei gleichzeitiger HIV/HCV-Infektion wird derzeit eine Therapie der HCV-Infektion empfohlen für Patienten, bei denen die Wahrscheinlichkeit für ein dauerhaftes virologisches Ansprechen hoch ist (78).

Die geprüfte Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin ist Interferon-frei. Vergleiche mit einer Interferon-basierten Therapie sind schwierig, da eine Therapie über 48 Wochen im Vergleichsarm erforderlich wäre. Unter der Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin ist die Therapiedauer viel kürzer und der zu erwartende Therapieerfolg ist höher. Außerdem sind keine Interferon-bedingten UE zu erwarten, für die HIV-Patienten empfindlicher sind. Es war außerdem zu erwarten, dass die Wirksamkeit von Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin genauso hoch ist wie bei CHC-Patienten ohne HIV-Ko-Infektion. Daher wurde in der Studie PHOTON auf den direkten Vergleich mit einer Interferon-basierten Therapie (Peginterferon in Kombination mit Ribavirin, die als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt wurde) verzichtet.

Aus der PHOTON-Studie werden aus dem Zwischenbericht Ergebnisse zum primären Endpunkt SVR12 und zum Endpunkt UE vorgelegt. Die Sofosbuvir-basierten Therapieregime werden in historischen Vergleichen der Vergleichstherapien, also PEG/RBV gegenübergestellt.

Fazit

Insgesamt ist die Vorlage weiterer Untersuchungen einschließlich historischer Vergleiche nachvollziehbar und begründet sich vor allem aus der schlechten Verträglichkeit, der teilweise unzulänglichen Wirksamkeit der bisher zur Verfügung stehenden Therapieregime und nicht zuletzt der langen Therapiedauer von bis zu 72 Wochen. Die Ergebnisse zur Anwendung von Sofosbuvir zeigten bereits früh in der klinischen Entwicklung das hohe Potenzial in Bezug auf klinischer Wirksamkeit und Verträglichkeit. Weitere direkt vergleichende Studien waren daher weder ethisch vertretbar, noch war zu erwarten, dass in ausreichenden Maß Patienten hätten rekrutiert werden können. Das von der EMA durchgeführte beschleunigte Zulassungsverfahren bestätigt zudem, dass die vorgelegte Evidenz ausreichend ist. Die Bedeutung von Sofosbuvir für die künftige Therapie der CHC wird auch durch das jüngst von der EMA befürwortete, weitere Compassionate-Use-Programm unterstrichen, das sich auf die Anwendung der Kombination Sofosbuvir/Daclatasvir bei Patienten mit absehbarer Leberdekomensation bezieht (82).

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.

entfällt

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.

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)

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.

- 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.

Als patientenrelevanter Endpunkt im Hinblick auf die krankheitsbedingte Morbidität wird im vorliegenden Dossier das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) betrachtet. Das SVR gilt als Surrogat für die durch die CHC bedingte Morbidität – das sind insbesondere die Folgekomplikationen in Form der Leberfibrose und des HCC. Durch die Viruselimination wird die Wahrscheinlichkeit für diese Folgekomplikationen verringert.

Die Hepatitis C ist eine Viruserkrankung, die unbehandelt fortschreitet und infolge der Leberschädigung und damit assoziierter Komplikationen zum Tod führen kann. Eine Spontanheilung der chronischen Hepatitis C ist als Rarität anzusehen (siehe Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft im Anhörungsverfahren zur Nutzenbewertung von Boceprevir (215),(10),(216).

Es besteht eine klare Korrelation zwischen der Morbidität, Mortalität und dem Vorliegen des HC-Virus, was die Patientenrelevanz anzeigt (223). Im Unterschied zu anderen Viruserkrankungen kann eine Elimination des HC-Virus durch den Einsatz effektiver antiviraler Arzneimittel erreicht werden. Eine Heilung der Hepatitis C gilt dann als erreicht, wenn das HC-Virus dauerhaft, d.h. 24 Wochen nach Ende der Therapie, nicht mehr nachweisbar ist. Daher wird das dauerhafte virologische Ansprechen (sustained virologic response, SVR) in den relevanten deutschen und europäischen Leitlinien (11) und Guidelines (10) mit höchsten Evidenzstufen als zentrales Therapieziel anerkannt und von den Zulassungsbehörden FDA und EMA bestätigt (74). Eine formale Validierung des SVR als Surrogatendpunkt im Rahmen korrelationsbasierter Studien ist aus ethischen Gründen und wegen der mehrjährigen Dauer entsprechender Studien nicht möglich. Vor kurzem wurde im Rahmen der Einführung neuer direkt wirkender antiviraler Substanzen (DAAs) und einer verkürzten Behandlungsdauer das SVR12 (d.h. 12 Wochen nach Ende der Therapie) als primärer Endpunkt in Studien verwendet, unterstützt durch SVR24-Daten. Weil eine hohe Übereinstimmung (Konkordanz) zwischen SVR12 und SVR24 besteht, haben die FDA und EMA das SVR12 als primären Endpunkt anerkannt.

Darlegung der Patientenrelevanz der SVR und Begründung der klinischen Relevanz:

Eine formale Validierung des Surrogatparameters SVR auf der Grundlage korrelationsbasierter Studien existiert nicht. Das ist vor allem deswegen der Fall, weil die Bewertung klinischer Ergebnisse im Rahmen von prospektiven, randomisierten, kontrollierten klinischen Studien bei CHC eine Herausforderung darstellt: Es ist schwierig, Patienten über einen ausreichend langen Zeitraum (viele Jahre) in einem randomisierten Studienarm ohne intervenierende Therapie zu halten, damit später auftretende klinische Ereignisse - wie HCC oder das Erfordernis

einer Lebertransplantation – detektiert werden können (224). Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hat im Stellungnahmeverfahren bei der Nutzenbewertung von Boceprevir bereits darauf hingewiesen, dass die Validierung des Surrogatparameters SVR im Rahmen einer prospektiven, placebokontrollierten Studie ethisch nicht vertretbar sei (215).

- Daten aus vielen Beobachtungskohorten zeigen aber Korrelationen zwischen SVR24 und Verbesserungen klinischer Ergebnisse wie Entwicklung eines HCC, hepatische Ereignisse, Fibrose und Gesamtmortalität (225),(226),(227),(228),(229),(230),(231),(232),(233),(234),(235),(236).
- Das Erreichen eines SVR senkt das Risiko für die Entstehung von Zirrhose, Leberversagen und Karzinomen (237). Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten, die ein SVR erreicht hatten, konnte die Rückbildung von Fibrosen histologisch bestätigt werden (237).
- Eine duale Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin erhöht die Lebenserwartung um 4,6 Jahre; eine annähernde Halbierung (der Lebenserwartung) zeigt sich für die 20-Jahreswerte (kumulierte Inzidenzen) für dekompensierte Zirrhose, hepatozelluläres Karzinom, Lebertransplantation und Tod durch Lebererkrankung (238).
- Patienten mit erreichtem SVR weisen in Bezug auf die Entwicklung von schwerwiegenden Leberkomplikationen, Dekompensation oder eines HCC sowie das Auftreten von leberbezogenen Todesfällen jeweils bessere Werte auf als Non-Responder oder die Gesamtheit der Patienten. Für diese Untersuchung wurden verschiedene Follow-Up Untersuchungen Interferon-basierter klinischer Studien ausgewertet (237).
- Auch Patienten mit einer HCV-induzierten kompensierten Leberzirrhose profitieren vom Erreichen eines SVR - so die Ergebnisse einer Studie mit einer medianen Beobachtungszeit von 14,4 Jahren (239). In der Studie erreichten 28 von 194 behandelten Patienten ein SVR (14,4 %). Nur einer der Patienten mit SVR entwickelte eine Dekompensation der Zirrhose in Folge eines HCC – im Gegensatz zu 67 von 166 der Nicht-SVR-Patienten ($p=0,003$). Bei den SVR-Patienten war die leberbezogene Mortalität niedriger als bei Nicht-SVR-Patienten ($p=0,03$).
- Das Erreichen eines SVR ist mit einem deutlich reduzierten Risiko für alle untersuchten HCV-bedingten Komplikationen assoziiert (240). Zu diesem Ergebnis kommt eine retrospektive, Beobachtungsstudie aus 25 Behandlungszentren in Griechenland mit 1727 behandelten oder unbehandelten Patienten mit chronischer HCV-Infektion. Die SVR-Rate betrug 46,7% (444/993 behandelten Patienten). Nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 3,9 Jahren hatten in der SVR-Gruppe nur 5 Patienten (1,1%) schwerwiegende Ereignisse (Dekompensation, HCC oder Tod). Bei den anderen Patienten traten insgesamt 67 dieser Ereignisse auf: 37 (5,0%) bei unbehandelten (medianer Follow-up 2,1 Jahre) und 25 (4,6%) bei behandelten Patienten, die kein

SVR erreicht hatten (medianer Follow-up 3,9 Jahre) (240). Ähnliche Befunde werden auch in Übersichtsarbeiten beschrieben (15),(241).

- Das Erreichen eines SVR ist nach den Ergebnissen einer Meta-Analyse mit einer deutlichen Verringerung der leberbezogenen Morbidität und Mortalität verbunden (235). Die Meta-Analyse umfasste 26 meist retrospektive Studien und verglich den Effekt eines SVR mit einer nicht erfolgreichen Behandlung. Patienten mit SVR hatten ein geringeres leberbezogenes Mortalitätsrisiko ($RR=0,23$, 95%KI: 0,10; 0,52). Dieser Effekt war besonders deutlich bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose ($RR=0,13$, 95%KI: 0,06; 0,29). Ebenfalls verringert war das Risiko für ein HCC ($RR=0,21$, 95%KI: 0,16; 0,27; bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose $RR=0,27$, 95%KI: 0,19; 0,39), ebenso das Risiko einer Dekompensation der Lebererkrankung ($RR=0,16$, 95%KI: 0,04; 0,59 bei Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose $RR=0,08$, 95%KI: 0,03; 0,21).
- Der Zusammenhang zwischen SVR und niedriger Gesamtmortalität (nicht nur leberbezogene Mortalität), wird in einer Untersuchung bei 16.864 US-amerikanischen Kriegsveteranen mit Komorbiditäten deutlich (236): Die 5-Jahres-Mortalität war in der Gruppe der Responder nur etwa halb so hoch wie in der Gruppe der Non-Responder (Genotyp 1: 6,7% verstorbene Responder vs. 14,4% verstorbene Non-Responder, $p<0,0001$). Die multivariate Hazard Ratio ergab eine signifikant niedrigere Mortalität für Patienten mit SVR in allen drei Genotyp-Gruppen: 0,70 (95%KI: 0,59; 0,83, $p<0,0001$) Genotyp 1, 0,64 (95%KI: 0,46; 0,88, $p=0,006$) Genotyp 2, 0,51 (95%KI: 0,35; 0,73, $p=0,0002$) Genotyp 3. Die statistisch signifikante Reduktion der Gesamt-Mortalität wurde auch durch die drei durchgeführten Sensitivitätsanalysen bei allen drei Genotypen bestätigt.
- Neueren Daten von Patienten mit CHC und fortgeschrittener Fibrose zufolge ist das Erreichen eines SVR mit einer niedrigeren Gesamtmortalität assoziiert als das Nicht-Erreichen eines SVR (242). Diese Daten stammen aus einer internationalen Langzeitbeobachtung von 520 Patienten mit CHC, die nach histologischer Diagnose einer fortgeschrittenen Leberfibrose oder Zirrhose (Ishak Score 4-6) zwischen 1990 und 2003 eine Interferon-basierte Behandlung begannen. Die abschließende Nachbeobachtung umfasste den Zeitraum Januar 2010 bis Oktober 2011 (242).

Zwei weitere Aspekte unterstützen die Bedeutung des SVR:

- Das anhaltende virologische Ansprechen ist mit einer reduzierten Infektiosität verbunden (238). Berichte zur Übertragung von HCV durch Patienten, die ein SVR erreicht haben, liegen nicht vor (237).
- Die Heilung der Hepatitis C ist dauerhaft: Die Heilung kann als dauerhaft bezeichnet werden und ist kein kurzfristiges Momentum: Mehr als 99% der Patienten, die ein

SVR durch eine effektive anti-virale Therapie erreichen, bleiben jahrelang virusfrei (243),(244),(10),(245). Die Dauerhaftigkeit der Virusfreiheit nach Erreichen eines SVR beträgt 98,4 - 100% (15). Eine Spontanheilung der HCV ist sehr selten.

Insgesamt unterstützen diese Beobachtungsdaten die Verwendung von SVR als validierten Surrogatparameter für die Krankheitsprogression. Daher ist SVR der von Zulassungsbehörden empfohlene primäre Wirksamkeitsendpunkt bei Zulassungsstudien zur Bewertung von CHC-Therapien. Inzwischen wird für die klinische Entwicklung neuer DAAs das SVR12 (dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Ende der Therapie) als primärer klinischer Endpunkt empfohlen. Diese Empfehlung basiert auf einer Datenauswertung der FDA, die eine hohe Konkordanz zwischen diesen beiden Endpunkten ergab (246). Die Auswertung umfasste Daten von mehr als 13.000 Patienten, die an klinischen Studien mit pegyliertem-Interferon-haltigen Regimen teilgenommen hatten. Die Sensitivität für SVR12 betrug 99%, die Spezifität 99%. Daher wird SVR12 als geeigneter primärer Endpunkt für Zulassungsstudien angesehen – sowohl für Interferon-haltige als auch für Interferon-freie Regime. Gleichwohl empfiehlt die FDA – insbesondere bei neuen direkt antiviral wirkenden Arzneimitteln und Kombinations-therapien – weiterhin die Konkordanz zwischen SVR12 und SVR24 – dem ehemaligen relevanten klinischen Endpunkt – zu überprüfen (224). Nach der Behandlung mit Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin bzw. Ribavirin und pegyliertem Interferon zeigt die Konkordanz zwischen SVR12 und der SVR24 einen positiven prädiktiven Wert von 99 % und einen negativen prädiktiven Wert von 99 % (31). Daten einer aktuellen Auswertung von vier Phase-III-Studien mit Sofosbuvir zufolge erreichen insgesamt 95% der Patienten mit SVR4 auch ein SVR12 - und 99% der Patienten mit SVR12 auch SVR24 (247).

SVR bei Hepatitis C ist ein vom IQWiG akzeptierter ausreichend valider Surrogatendpunkt (248). Der G-BA hat 2012 in den Tragenden Gründen zu den Beschlüssen für die Proteasehemmer Telaprevir und Boceprevir darauf hingewiesen, dass SVR patientenrelevant ist. Der Zusatznutzen wird vom G-BA damit auf Basis des SVR als grundsätzlich quantifizierbar angesehen (17),(16). Seither liegen keine neuen Erkenntnisse zur Datenlage für die formale Validierung dieses Surrogatendpunktes vor. Auch von der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten wurde darauf hingewiesen, dass SVR von sämtlichen nationalen und internationalen Fachgesellschaften, den Zulassungsbehörden sowie anderen Institutionen als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt werde(215). Das Robert Koch-Institut in Zusammenarbeit mit dem statistischen Bundesamt betrachtet SVR ebenfalls als Heilung (249). Es ist daher davon auszugehen, dass SVR auch weiterhin vom G-BA als patientenrelevanter und prinzipiell quantifizierbarer Endpunkt angesehen wird. Die Bedeutung dieses patientenrelevanten Endpunktes ist sowohl für Patienten als auch Experten der wichtigste Parameter (250).

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Datenquellen auf.

Für die Nutzenbewertung wurden die folgenden Studien verwendet:

Studien zur Prüfung der Anwendung von Sofosbuvir

POSITRON

- Studienregistereintrag NCT01542788 (clinicaltrials.gov) (42),(43),(44)
- Publikationen:

Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. N Engl J Med. 2013;368(20):1867-77. (45)

Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Supplementary Appendix to: Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. N Engl J Med. 2013. (22)

- Studienberichte und Analysen:

Gilead. Synoptic Clinical Study Report. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 + Ribavirin for 12 Weeks in Subjects with Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection who are Interferon Intolerant, Interferon Ineligible or Unwilling to Take Interferon. GS-US-334-0107 (POSITRON). 2013 Jul 15. (50)

Gilead. Statistical Analysis Plan. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 + Ribavirin for 12 Weeks in Subjects with Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection who are Interferon Intolerant, Interferon Ineligible or Unwilling to Take Interferon. GS-US-334-0107. 1.0. 2012 Sep 20.(18)

Gilead. Clinical Study Protocol. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 + Ribavirin for 12 Weeks in Subjects with Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection who are Interferon Intolerant, Interferon Ineligible or Unwilling to Take Interferon. GS-US-334-0107. 2012 Feb 29.(39)

Gilead. Positron Subgruppenanalyse SVR LOCF. (52)

Gilead. Gilead 2013 POSITRON Interferon.(56)

Gilead. Positron Subgruppenanalyse, zusätzliche Analyse; Endpoint Analysis for German Regulatory Agency Request. GS-US-334-0107; 2013 Jun 10.(51)

FISSION

- Studienregistereintrag NCT01497366 (clinicaltrials.gov): (46-48)
- Publikationen:

Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. NEnglJMed. [10.1056/NEJMoa1214853 doi]. 2013;368(20):1878-87. (49)

Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Supplementary Appendix to: Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med. 2013. (21)

- Studienberichte und Analysen:

Gilead. Final Clinical Study Report. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Active-Controlled Study to Investigate the Safety and Efficacy of PSI-7977 and Ribavirin for 12 Weeks Compared to Pegylated Interferon and Ribavirin for 24 Weeks in Treatment-Naïve Patients with Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection. P7977-1231 (FISSION). 2013 Jul 2. (57)

Gilead. CLINICAL STUDY PROTOCOL. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Active-Controlled Study to Investigate the Safety and Efficacy of PSI-7977 and Ribavirin for 12 Weeks Compared to Pegylated Interferon and Ribavirin for 24 Weeks in Treatment-Naïve Patients with Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection. P7977-1231. 2012 Jun 18.(251)

Gilead. Statistical Analysis Plan. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Active-Controlled Study to Investigate the Safety and Efficacy of PSI-7977 and Ribavirin for 12 Weeks Compared to Pegylated Interferon and Ribavirin for 24 Weeks in Treatment-Naïve Patients with Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection. P7977-1231. 2.0. 2012 Dec 3.(20)

Gilead. Final Clinical Study Report. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Active-Controlled Study to Investigate the Safety and Efficacy of PSI-7977 and Ribavirin for 12 Weeks Compared to Pegylated Interferon and Ribavirin for 24 Weeks in Treatment-Naïve Patients with Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection. P7977-1231 (FISSION). 2013 Jul 2.(57)

Gilead. FISSION Datenanalyse. 2013 Jun 06.(54)

Gilead. FISSION Subgruppenanalyse SVR LOCF. 2013. (55)

FUSION

- Studienregistereintrag NCT01604850 (clinicaltrials.gov): (101-103)
- Publikation:

Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. N Engl J Med. 2013;368(20):1867-77. (45)

Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Supplementary Appendix to: Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. N Engl J Med. 2013. (22)

- Studienberichte und Analysen:

Gilead. Final Synoptic Clinical Study Report. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 + Ribavirin for 12 or 16 Weeks in Treatment Experienced Subjects with Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection. GS-US-334-0108 (FUSION). 2013 Jul 26. (53)

Gilead. CLINICAL STUDY PROTOCOL. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 + Ribavirin for 12 or 16 Weeks in Treatment Experienced Subjects with Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection. GS-US-334-0108. 2012 May 07.(252)

Gilead. Statistical Analysis Plan. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 + Ribavirin for 12 or 16 Weeks in Treatment Experienced Subjects with Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection. GS-US-334-0108. 2012 Jun 12.(19)

Gilead. FUSION Subgruppen SVR24. GS-US-334-0108. 2013 May 24.(253)

NEUTRINO

- Studienregistereintrag NCT01641640 (clinicaltrials.gov): (131-133)
- Publikationen:

Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. NEnglJMed. [10.1056/NEJMoa1214853 doi]. 2013;368(20):1878-87. (49)

Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Supplementary Appendix to: Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med. 2013. (21)

- Studienberichte und Analysen:

Gilead. Final Synoptic Clinical Study Report. A Phase 3, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 with Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin for 12 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Chronic Genotype 1, 4, 5, or 6 HCV Infection. GS-US-334-0110 (NEUTRINO). 2013 Aug 2. (26)

Gilead. CLINICAL STUDY PROTOCOL. A Phase 3, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 with Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin for 12 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Chronic Genotype 1, 4, 5, or 6 HCV Infection. GS-US-334-0110. 2012 May 02.(254)

Gilead. Statistical Analysis Plan. A Phase 3, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 with Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin for 12 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Chronic Genotype 1, 4, 5, or 6 HCV Infection. GS-US-334-0110. 1.0. 2012 Dec 5.(76)

Gilead. Endpoint Analysis for German Regulatory Agency Request. GS-US-334-0110. 2013 Jun 05. 2013.(170)

Gilead. NEUTRINO Analysen Prognose. 2013.(255)

PHOTON

- Studienregistereintrag NCT01667731 (clinicaltrials.gov): (140-142)
- Studienbericht:

Gilead. Second Interim Synoptic Clinical Study Report. A Phase 3, Open-label Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 plus Ribavirin in Chronic Genotype 1, 2 and 3 Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Co-infected Subjects. GS-US-334-0123. 2013 Oct 8. (172)

Gilead. Clinical Study Protocol. A Phase 3, Open-label Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 plus Ribavirin in Chronic Genotype 1, 2 and 3 Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Co-infected Subjects. GS-US-334-0123. 2012 Sep 20.(256)

Gilead. Statistical Analysis Plan. A Phase 3, Open-label Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 plus Ribavirin in Chronic Genotype 1, 2 and 3 Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Co-infected Subjects. GS-US-334-0123. 2013 Jan 03.(257)

Gilead. Second Interim Synoptic Clinical Study Report. A Phase 3, Open-label Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 plus Ribavirin in Chronic Genotype 1, 2 and 3 Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Co-infected Subjects. GS-US-334-0123. 2013 Oct 8.(172)

P7977-2025

- Studienregistereintrag NCT01559844 (clinicaltrials.gov): (137-139)
- Studienberichte:

Gilead. P7977-2025 Study Summary. Applicant`s Response to Day 120 List of Questions. 2013 Oct 11. (173)

Gilead. Statistical Analysis Plan. An Open-Label Study to Explore the Clinical Efficacy of GS-7977 with Ribavirin Administered Pre-Transplant in Preventing Hepatitis C Virus (HCV) Recurrence Post-Transplant. P7977-2025. 2013 Jan 11.(258)

Gilead. INTERIM SYNOPTIC CLINICAL STUDY REPORT. An Open-Label Study to Explore the Clinical Efficacy of GS-7977 with Ribavirin Administered Pre-Transplant in Preventing Hepatitis C Virus (HCV) Recurrence Post-Transplant. P7977-2025. 2013 Mar 01.(259)

Gilead. An open-label study to explore the clinical efficacy of PSI-7977 with Ribavirin administered Pre-Transplant in preventing Hepatitis C Virus (HCV) Recurrence Post-Transplant. P7977-2025. Studienprotokoll; 2011 Nov 28. (260)

VALENCE

- Studienregistereintrag NCT01682720 (clinicaltrials.gov): (167-169)
- Studienberichte und Analysen:

Gilead. Interim Synoptic Clinical Study Report. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 + Ribavirin for 12 Weeks in Treatment Naïve and Treatment Experienced Subjects with Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection. GS-US-334-0133. 2013 Oct 8. (174)

Gilead. Clinical Study Protocol. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 + Ribavirin for 12 Weeks in Treatment Naïve and Treatment Experienced Subjects with Chronic Genotype 2 or 3. GS-US-334-0133 HCV Infection. 2012 Jul 5.(40)

Gilead. Statistical Analysis Plan. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 + Ribavirin for 12 Weeks in Treatment Naïve and Treatment Experienced Subjects with Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection. GS-US-334-0133. 2013 Sep 23.(261)

Gilead. VALENCE Viruslast. 2013.(175)

Gilead. VALENCE Endpoint. GS-US-334-0133. 2013 Jun 07.(262)

QUANTUM

- Studienregistereintrag NCT01435044 (clinicaltrials.gov): (146-148)
- Studienberichte und Analysen:

Gilead. Abbreviated Final Clinical Study Report. QUANTUM: An International, Multi-center, Blinded, Randomized Study to Investigate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Administration of Regimens Containing PSI-352938, PSI-7977, and Ribavirin in Patients with Chronic HCV Infection. P2938-0721. 2013 Jul 10. (176)

Gilead. INTERIM CLINICAL STUDY REPORT. QUANTUM: An International, Multi-center, Blinded, Randomized Study to Investigate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Administration of Regimens Containing PSI-352938, PSI-7977, and Ribavirin in Patients with Chronic HCV Infection. P2938-0721. 2012 Sep 04.(263)

Gilead. QUANTUM: An International, Multi-center, Blinded, Randomized Study to Investigate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Administration of Regimens Containing PSI-352938, PSI-7977, and Ribavirin in Patients with Chronic HCV Infection. P2938-0721: The QUANTUM STUDY. Studienprotokoll; 2011 May 25.(264)

Gilead. Statistical Analysis Plan. QUANTUM: An International, Multi-center, Blinded, Randomized Study to Investigate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Administration of Regimens Containing PSI-352938, PSI-7977, and Ribavirin in Subjects with Chronic HCV Infection. P2938-0721. 2012 Aug 29.(265)

Gilead. QUANTUM Gruppe G SVR24. 2013.(177)

Osinusi 2013

- Studienregistereintrag NCT01441180 (clinicaltrials.gov): (134-136)
- Publikationen:

Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ, Bon D, Heytens L, Nelson A, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. JAMA. 2013 Aug 28;310(8):804-11. (179)

Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ, Bon D, Heytens L, Nelson A, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. Supplementary Online Content. JAMA. 2013 Aug 28;310(8):804-11. (180)

- Studienbericht:

Osinusi A. NIAID Osinusi report-body. ABBREVIATED CLINICAL STUDY REPORT. A Randomized Controlled Study to Assess Safety, Tolerability, and Efficacy of GS-7977 in Combination with full or low dose RBV in HCV Genotype 1, Monoinfected Treatment Naive Participants. GS-7977 (GS-7977). 2013 Jan 30.(178)

ELECTRON

- Studienregistereintrag NCT01260350 (clinicaltrials.gov): (95),(96),(97)
- Publikation:

Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, et al. Nucleotide Polymerase Inhibitor Sofosbuvir plus Ribavirin for Hepatitis C. The new england journal of medicine. 2013;368:34-44.(192)

- Studienberichte:

Gilead. Interim Clinical Study Report. A Multi-center, Open-Labeled Exploratory Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Oral Administration of PSI-7977 400 mg and Ribavirin for 12 Weeks With and Without Pegylated Interferon in Treatment-Naïve Patients with Chronic HCV Infection Genotype 2 or Genotype 3. P7977-0523 (ELECTRON). 2012 Oct 25.(266)

Gilead. A Multi-center, Open-Labeled Exploratory Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Oral Administration of PSI-7977 400 mg and Ribavirin for 12 Weeks With and Without Pegylated Interferon in Treatment-Naïve Patients with Chronic HCV Infection Genotype 2 or Genotype 3. P7977-0523. 2012 Oct 01.(267)

Gilead. A Multi-center, Open-Labeled Exploratory Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Oral Administration of PSI-7977 400 mg and Ribavirin for 12 Weeks With and Without Pegylated Interferon in Treatment-Naïve Patients with Chronic HCV Infection Genotype 2 or Genotype 3. Protocol P7977-0523. Studienprotokoll; 2010 Aug 25.(268)

Gilead. Statistical Analysis Plan. A Multi-center, Open-Labeled Exploratory Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Oral Administration of PSI-7977 400 mg and Ribavirin for 12 Weeks With and Without Pegylated Interferon in Treatment-Naïve Patients with Chronic HCV Infection Genotype 2 or Genotype 3. P7977-0523. 1.0. 2012 Sep 10.(269)

Gilead. Second Interim Clinical Study Report. A Multi-center, Open-Labeled Exploratory Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Oral Administration of PSI-7977 400 mg and Ribavirin for 12 Weeks With and Without Pegylated Interferon in Treatment-Naïve Patients with Chronic HCV Infection Genotype 2 or Genotype 3. P7977-0523 (ELECTRON). 2013 Aug 28.(191)

ATOMIC

- Studienregistereintrag NCT01329978 (clinicaltrials.gov): (90, 91)
- Publikation:

Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, Hassanein T, Davis MN, DeMicco M, et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*. 2013 Jun 15;381(9883):2100-7. (64)

- Studienbericht:

Gilead. Final Clinical Study Report. The ATOMIC Study: A Multicenter, Open-label, Randomized, Duration Finding Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Oral Administration of PSI-7977 in Combination with Pegylated Interferon and Ribavirin in Treatment-Naïve Patients with Chronic HCV Infection Genotype 1, 4, 5, or 6. P7977-0724. 2012 Sep 13. (62)

Gilead. The ATOMIC Study: A Multicenter, Open-label, Randomized, Duration Finding Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Oral Administration of PSI-7977 in Combination with Pegylated Interferon and Ribavirin in Treatment-Naïve Patients with Chronic HCV Infection Genotype 1, 4, 5, or 6. P7977-0724. Studienprotokoll; 2011 Oct 12.(270)

Gilead. Statistical Analysis Plan. The ATOMIC Study: A Multicenter, Open-label, Randomized, Duration Finding Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Oral Administration of PSI-7977 in Combination with Pegylated Interferon and Ribavirin in Treatment Naïve Patients with Chronic HCV Infection Genotype 1, 4, 5 or 6. P7977-0724. 1.0. 2012 Sep 4.(271)

Studien zur Prüfung der Anwendung von VergleichstherapienADVANCE

- Studienregistereintrag NCT00627926 (clinicaltrials.gov): (86-88)
- Publikationen:

Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *NEnglJMed*. [10.1056/NEJMoa1012912 doi]. 2011;364(25):2405-16(181)

Janssen Cilag. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Telaprevir (INCIVO®). Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion, Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (einschl. Zirrhose). 2011 Oct 14 [cited 2011 Oct 14] (272)

Marcellin 2011

- Studienregistereintrag NCT00528528 (clinicaltrials.gov): (125-127)
- Publikation:

Marcellin P, Forns X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011;140:459-68. (182)

SPRINT-1

- Studienregistereintrag NCT00423670 (clinicaltrials.gov): (155-157)
- Publikation:

Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*. 2010;376:705-16. (183)

SPRINT-2

- Studienregistereintrag (clinicaltrials.gov): (158-160)

- Publikationen:

Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *NEnglJMed*. [10.1056/NEJMoa1010494 doi]. 2011;364(13):1195-206. (184)

MSD SHARP & DOHME GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Boceprevir (VICTRELIS®). Modul 4 A. Chronische Hepatitis C. 2011 Aug 29 (185)

PROPEL

- Studienregistereintrag NCT00869661 (clinicaltrials.gov): (143-145)
- Publikation:

Wedemeyer H, Jensen D, Herring R, Jr., Ferenci P, Ma MM, Zeuzem S, et al. PROPEL: A randomized trial of mericitabine plus peginterferon alpha-2a/ribavirin therapy in treatment-naive HCV genotype 1/4 patients. *Hepatology*. [10.1002/hep.26274 doi]. 2013;58(2):524-37. (186)

Hassanein 2004

- Studienregistereintrag (clinicaltrials.gov): unklar
- Publikation:

Hassanein T, Cooksley G, Sulkowski M, Smith C, Marinos G, Lai MY, et al. The impact of peginterferon alfa-2a plus ribavirin combination therapy on health-related quality of life in chronic hepatitis C. *JHepatol*. [10.1016/j.jhep.2003.12.014 doi ;S0168827803006585 pii]. 2004;40(4):675-81. (187)

JUMP-C

- Studienregistereintrag NCT01057667 (clinicaltrials.gov): (107-109)
- Publikation:

Pockros PJ, Jensen D, Tsai N, Taylor R, Ramji A, Cooper C, et al. JUMP-C: A randomized trial of mericitabine plus pegylated interferon alpha-2a/ribavirin for 24 weeks in treatment-naive HCV genotype 1/4 patients. *Hepatology*. [10.1002/hep.26275 doi]. 2013;58(2):514-23. (188)

HALT-C

- Studienregistereintrag NCT00006164 (clinicaltrials.gov): (104-106)
- Publikation:

Shiffman ML, Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology*. 2004;126:1015-23. (189)

Scotto 2008

- Studienregistereintrag (clinicaltrials.gov): unklar
- Publikation:

Scotto G, Fazio V, Fornabaio C, Tartaglia A, Di TR, Saracino A, et al. Peg-interferon alpha-2a versus Peg-interferon alpha-2b in nonresponders with HCV active chronic hepatitis: a pilot study. *J Interferon Cytokine Res*. [10.1089/jir.2007.0116 doi]. 2008;28(10):623-9. (190)

ACCELERATE

- Studienregistereintrag NCT00077636 (clinicaltrials.gov): (83-85)
- Publikation:

Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, Price A, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology*. 2007;46:371-9. (193)

Ascione 2010

- Studienregistereintrag (clinicaltrials.gov): unklar
- Publikation:

Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, Lampasi F, Di Costanzo GG, Lanza AG, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin

for treating chronic hepatitis C virus infection. Gastroenterology. 2010 Jan;138(1):116-22. (194)

Ferenci 2008

- Studienregistereintrag (clinicaltrials.gov): unklar
- Publikation:

Ferenci P, Brunner H, Laferl H, Scherzer TM, Maieron A, Strasser M, et al. A randomized, prospective trial of ribavirin 400 mg/day versus 800 mg/day in combination with peginterferon alfa-2a in hepatitis C virus genotypes 2 and 3. Hepatology. 2008 Jun;47(6):1816-23. (195)

Foster 2011

- Studienregistereintrag NCT00561015 (clinicaltrials.gov): (98-100)
- Publikation:

Foster GR, Hezode C, Bronowicki JP, Carosi G, Weiland O, Verlinden L, et al. Telaprevir alone or with peginterferon and ribavirin reduces HCV RNA in patients with chronic genotype 2 but not genotype 3 infections. Gastroenterology. 2011 Sep;141(3):881-9 e1. (196)

Lagging 2008

- Studienregistereintrag NCT00143000 (clinicaltrials.gov): (113-115)
- Publikation:

Lagging M, Langeland N, Pedersen C, F„rkkil,, M, Buhl MR, Morch K, et al. Randomized comparison of 12 or 24 weeks of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection. Hepatology. 2008;47:1837-45. (197)

Mangia 2010

- Studienregistereintrag NCT01121705 (clinicaltrials.gov): (119)
- Publikation:

Mangia A, Bandiera F, Montalto G, Mottola L, Piazzolla V, Minerva N, et al. Individualized treatment with combination of Peg-interferon alpha 2b and ribavirin in patients infected with HCV genotype 3. JHepatol. [S0168-8278(10)00694-X pii ;10.1016/j.jhep.2010.04.042 doi]. 2010;53(6):1000-5. (198)

Manns 2011

- Studienregistereintrag NCT00302081 (clinicaltrials.gov): (122-124)
- Publikation:

Manns M, Zeuzem S, Sood A, Lurie Y, Cornberg M, Klinker H, et al. Reduced dose and duration of peginterferon alfa-2b and weight-based ribavirin in patients with genotype 2 and 3 chronic hepatitis C. JHepatol. [S0168-8278(11)00012-2 pii ;10.1016/j.jhep.2010.12.024 doi]. 2011;55(3):554-63. (199)

Nelson 2010

- Studienregistereintrag NCT00411385 (clinicaltrials.gov): (128-130)
- Publikation:

Nelson DR, Benhamou Y, Chuang WL, Lawitz EJ, Rodriguez-Torres M, Flisiak R, et al. Al-binterferon Alfa-2b was not inferior to pegylated interferon-alpha in a randomized trial of patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 or 3. Gastroenterology. 2010 Oct;139(4):1267-76. (200)

LONESTAR-2

- Studienregistereintrag NCT01808248 (clinicaltrials.gov): (116-118)
- Publikation:

Lawitz E, Poordad F, Brainard D, Hyland R, An D, Symonds WT, et al., editors. Sofosbuvir in Combination With PegIFN and Ribavirin for 12 Weeks Provides High SVR Rates in HCV-Infected Genotype 2 or 3 Treatment- Experienced Patients with and without Compensated Cirrhosis: Results from the LONESTAR-2 Study; AASLD 2013. AASLD; 2013. (201)

- Studienberichte:

Gilead. CLINICAL STUDY PROTOCOL. A Phase 2, Open-Label study of Sofosbuvir in Combination with PEG and Ribavirin for 12 Weeks in Treatment Experienced Subjects with Chronic HCV Infection Genotype 2 or 3. GS-US-334-0151. 2013 Jan 29.(273)

Gilead. Statistical Analysis Plan. A Phase 2, Open-Label study of Sofosbuvir in Combination with PEG and Ribavirin for 12 Weeks in Treatment Experienced Subjects with Chronic HCV Infection Genotype 2 or 3. GS-US-334-0151. 2013 Sep 3.(274)

Assem 2011

- Studienregistereintrag (clinicaltrials.gov): unklar
- Publikation:

Assem M, Yousri M. Impact of pentoxifylline and vitamin e on ribavirin-induced haemolytic anaemia in chronic hepatitis C patients: an egyptian survey. Int JHepatol. [10.4061/2011/530949 doi]. 2011;2011:530949. (202)

Benhamou 2013

- Studienregistereintrag NCT00580801 (clinicaltrials.gov): (92-94)
- Publikation:

Benhamou Y, Moussalli J, Ratzu V, Lebray P, De BK, De MS, et al. Telaprevir Activity in Treatment-Naive Patients Infected Hepatitis C Virus Genotype 4: A Randomized Trial. JInfectDis. [jit274 pii ;10.1093/infdis/jit274 doi]. 2013. (203)

Kamal 2011

- Studienregistereintrag NCT00502099 (clinicaltrials.gov): (110-112)
- Publikation:

Kamal SM, Ahmed A, Mahmoud S, Nabegh L, El GI, Obadan I, et al. Enhanced efficacy of pegylated interferon alpha-2a over pegylated interferon and ribavirin in chronic hepatitis C genotype 4A randomized trial and quality of life analysis. Liver Int. [10.1111/j.1478-3231.2010.02435.x doi]. 2011;31(3):401-11. (204)

Rossignol 2009

- Studienregistereintrag NCT00421434 (clinicaltrials.gov): (152-154)
- Publikation:

Rossignol JF, Elfert A, El GY, Keeffe EB. Improved virologic response in chronic hepatitis C genotype 4 treated with nitazoxanide, peginterferon, and ribavirin. Gastroenterology. 2009;136:856-62 (205)

Zeuzem 2005

- Studienregistereintrag (clinicaltrials.gov): unklar
- Publikation:

Zeuzem S, Pawlotsky JM, Lukasiewicz E, Von WM, Goulis I, Lurie Y, et al. International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. JHepatol. 2005;43(2):250-7. (206)

Carrat 2004

- Studienregistereintrag (clinicaltrials.gov): unklar
- Publikation:

Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. JAMA. [292/23/2839 pii ;10.1001/jama.292.23.2839 doi]. 2004;292(23):2839-48. (207)

Laguno 2009

- Studienregistereintrag (clinicaltrials.gov): unklar
- Publikation:

Laguno M, Cifuentes C, Murillas J, Veloso S, Larrousse M, Payeras A, et al. Randomized trial comparing pegylated interferon -2b versus pegylated interferon -2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. Hepatology. 2009;49(1):2009. (208)

Laguno 2004

- Studienregistereintrag (clinicaltrials.gov): unklar
- Publikation:

Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martinez E, Miquel R, Sánchez-Tapias JM, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. AIDS. 2004;18:F27-F36. (209)

Rodriguez-Torres 2012

- Studienregistereintrag NCT00353418 (clinicaltrials.gov): (149-151)
- Publikation:

Rodriguez-Torres M, Slim J, Bhatti L, Sterling R, Sulkowski M, Hassanein T, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for HIV-HCV genotype 1 coinfecting patients: a randomized international trial. HIV Clin Trials. 2012 May-Jun;13(3):142-52. (210)

Sulkowski 2013a

- Studienregistereintrag NCT00959699 (clinicaltrials.gov): (161-163)
- Publikation:

Sulkowski M, Pol S, Mallolas J, Fainboim H, Cooper C, Slim J, et al. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. Lancet Infect Dis. [S1473-3099(13)70149-X pii ;10.1016/S1473-3099(13)70149-X doi]. 2013;13(7):597-605. (211)

Sulkowski 2013b

- Studienregistereintrag NCT00983853 (clinicaltrials.gov): (164-166)
- Publikation:

Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, Bsharat M, Mahnke L, Rockstroh JK, et al. Combination Therapy With Telaprevir for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection in Patients With HIV: A Randomized Trial. *AnnInternMed.* [1688398 pii ;10.7326/0003-4819-159-2-201307160-00654 doi]. 2013;159(2):86-96. (212)

4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. European Medicines Agency. CHMP assessment report [cited 2013 Nov 21].
2. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends approval of sofosbuvir for the treatment of chronic hepatitis C; Press release 22 November 2013 EMA/717004/2013; WC500155469 2013. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/11/news_detail_001970.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
3. IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 4.1. 2013 Nov 28. Available from: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
4. Bini EJ, Brau N, Currie S, Shen H, Anand BS, Hu KQ, et al. Prospective multicenter study of eligibility for antiviral therapy among 4,084 U.S. veterans with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol.* 2005 Aug;100(8):1772-9.
5. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinfo VICTRELIS 200 mg Hartkapseln 2013 Oct [cited 2014 Jan 06]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
6. Roche. Fachinfo COPEGUS 2012 Jul [cited 2012 Nov 29]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
7. Roche. Fachinfo PEGASYS 90/135/180 Mikrogramm 2013 Oct [cited 2014 Jan 06]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
8. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinfo PEGINTRON Clearclick Fertigpen 2013 May [cited 2013 Nov 29]. Available from: <http://www.fachinfo.de/>.
9. 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 Public Health.* 2004 Mar;94(3):361-6.
10. Sarrazin C, Berg T, Ross RS, Schirmacher P, Wedemeyer H, Neumann U, et al. Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 021/012. *Z Gastroenterol.* 2010;48(2):289-351.
11. EASL. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2011 Aug;55(2):245-64.
12. Gilead. Subgruppenanalyse SVR 12 gepoolte Phase 3 Studien. 2013 Feb 18.
13. Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault MP, Boyer N, Leclerc L, et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology.* 2010 Apr;51(4):1122-6.

14. Zeuzem S, Heathcote EJ, Shiffman ML, Wright TL, Bain VG, Sherman M, et al. Twelve weeks of follow-up is sufficient for the determination of sustained virologic response in patients treated with interferon alpha for chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2003 Jul;39(1):106-11.
15. Ng V, Saab S. Effects of a sustained virologic response on outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011 Nov;9(11):923-30.
16. G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Boceprevir. Vom 01. März 2012. Berlin 2012.
17. G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Telaprevir. Vom 29. März 2012. Berlin 2012.
18. Gilead. Statistical Analysis Plan. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 + Ribavirin for 12 Weeks in Subjects with Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection who are Interferon Intolerant, Interferon Ineligible or Unwilling to Take Interferon. GS-US-334-0107. 1.0.; POSITRON; 2012 Sep 20.
19. Gilead. Statistical Analysis Plan. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 + Ribavirin for 12 or 16 Weeks in Treatment Experienced Subjects with Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection. GS-US-334-0108. FUSION. 2012 Jun 12.
20. Gilead. Statistical Analysis Plan. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Active-Controlled Study to Investigate the Safety and Efficacy of PSI-7977 and Ribavirin for 12 Weeks Compared to Pegylated Interferon and Ribavirin for 24 Weeks in Treatment-Naïve Patients with Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection. P7977-1231. 2.0. FISSION; 2012 Dec 3.
21. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Supplementary Appendix to: Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2013.
22. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Supplementary Appendix to: Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med.* 2013.
23. Gilead. Interim Clinical Study Report. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 + Ribavirin for 12 Weeks in Subjects with Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection who are Interferon Intolerant, Interferon Ineligible or Unwilling to Take Interferon. GS-US-334-0107 (POSITRON). 2013 Jan 23.
24. Gilead. Interim Clinical Study Report. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 + Ribavirin for 12 or 16 Weeks in Treatment Experienced Subjects with Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection. GS-US-334-0108 (FUSION). 2013 Mar 11.
25. Gilead. Interim Clinical Study Report. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Active-Controlled Study to Investigate the Safety and Efficacy of PSI-7977 and Ribavirin for 12 Weeks Compared to Pegylated Interferon and Ribavirin for 24 Weeks in Treatment-Naïve Patients with Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection. P7977-1231 (FISSION). 2012 Feb 25.

26. Gilead. Final Synoptic Clinical Study Report. A Phase 3, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 with Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin for 12 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Chronic Genotype 1, 4, 5, or 6 HCV Infection. GS-US-334-0110 (NEUTRINO). 2013 Aug 2.
27. Zeuzem S, Diago M, Gane E, Reddy KR, Pockros P, Prati D, et al. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology*. 2004;127:1724-32.
28. Galan RJ, Cidoncha EC, Martin MF, Rodriguez CC, Almeida CV, Verdugo RM. Antiviral regimen complexity index as an independent predictor of sustained virologic response in patients with chronic hepatitis C. *J Manag Care Pharm*. 2013 Jul-Aug;19(6):448-53.
29. Gidding HF, Law MG, Amin J, Ostapowicz G, Weltman M, Macdonald GA, et al. Hepatitis C treatment outcomes in Australian clinics. *Med J Aust*. 2012 Jun 4;196(10):633-7.
30. Mangia A, Minerva N, Bacca D, Cozzolongo R, Agostinacchio E, Sogari F, et al. Determinants of relapse after a short (12 weeks) course of antiviral therapy and re-treatment efficacy of a prolonged course in patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology*. 2009 Feb;49(2):358-63.
31. Gilead. Fachinfo_SOVALDI; Draft Dec2013.
32. Martinez-Bauer E, Crespo J, Romero-Gomez M, Moreno-Otero R, Sola R, Tesei N, et al. Development and validation of two models for early prediction of response to therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2006 Jan;43(1):72-80.
33. Barcena R, Moreno A, del Campo S, Muriel A, Mateos ML, Garrido E, et al. The magnitude of week 4 HCV RNA decay on pegylated interferon/ribavirin accurately predicts virological failure in patients with genotype 1. *Antiviral therapy*. 2007;12(3):401-6.
34. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009 Sep 17;461(7262):399-401.
35. Bellanti F, Vendemiale G, Altomare E, Serviddio G. The impact of interferon lambda 3 gene polymorphism on natural course and treatment of hepatitis C. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:849373.
36. Jimenez-Sousa MA, Fernandez-Rodriguez A, Guzman-Fulgencio M, Garcia-Alvarez M, Resino S. Meta-analysis: implications of interleukin-28B polymorphisms in spontaneous and treatment-related clearance for patients with hepatitis C. *BMC Med*. 2013;11:6.
37. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2417-28.
38. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med*. 1999 Aug 19;341(8):556-62.
39. Gilead. Clinical Study Protocol. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 + Ribavirin for 12 Weeks in Subjects with Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection who are Interferon Intolerant, Interferon Ineligible or Unwilling to Take Interferon. GS-US-334-0107. POSITRON; 2012 Feb 29.
40. Gilead. Clinical Study Protocol. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 + Ribavirin for 12 Weeks in Treatment Naïve and Treatment Experienced Subjects with Chronic Genotype 2 or 3. GS-US-334-0133 HCV Infection. VALENCE. 2012 Jul 5.
41. Gilead. Subgruppenanalyse UE gepoolte Phase 3 Studien. 2013 Feb 18.

42. ClinicalTrials.gov. GS-7977 + Ribavirin for 12 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection Who Are Interferon Intolerant, Interferon Ineligible or Unwilling to Take Interferon (POSITRON). Full Text. NCT01542788. Last Update: 2013, Feb 19 [cited 2013 Nov 07]. Available from:
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01542788?term=NCT01542788&rank=1>.
43. ClinicalTrials.gov. GS-7977 + Ribavirin for 12 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection Who Are Interferon Intolerant, Interferon Ineligible or Unwilling to Take Interferon (POSITRON). No Study Results. NCT01542788. Last Update: 2013, Feb 19 [cited 2013 Nov 07]. Available from:
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01542788?term=NCT01542788&r>.
44. ClinicalTrials.gov. GS-7977 + Ribavirin for 12 Weeks in Subjects With Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection Who Are Interferon Intolerant, Interferon Ineligible or Unwilling to Take Interferon (POSITRON). Tabular View. NCT01542788. Last Update: 2013, Feb 19 [cited 2013 Nov 07]. Available from:
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01542788?term=NCT01542788&>.
45. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013;368(20):1867-77.
46. ClinicalTrials.gov. Phase 3 Study of Sofosbuvir and Ribavirin (FISSION). Full Text. NCT01497366. Last Update: 2013, Sep 11 [cited 2013 Nov 07]. Available from:
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01497366?term=NCT01497366&ra>.
47. ClinicalTrials.gov. Phase 3 Study of Sofosbuvir and Ribavirin (FISSION). No Study Results. NCT01497366. Last Update: 2013, Sep 11 [cited 2013 Nov 07]. Available from:
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01497366?term=NCT01497366&r>.
48. ClinicalTrials.gov. Phase 3 Study of Sofosbuvir and Ribavirin (FISSION). Tabular View. NCT01497366. Last Update: 2013, Sep 11 [cited 2013 Nov 07]. Available from:
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01497366?term=NCT01497366&r>.
49. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *NEnglJMed*. [10.1056/NEJMoa1214853 doi]. 2013;368(20):1878-87.
50. Gilead. Synoptic Clinical Study Report. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 + Ribavirin for 12 Weeks in Subjects with Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection who are Interferon Intolerant, Interferon Ineligible or Unwilling to Take Interferon. GS-US-334-0107 (POSITRON). 2013 Jul 15.
51. Gilead. Positron Subgruppenanalyse, zusaetzliche Analyse; Endpoint Analysis for German Regulatory Agency Request. GS-US-334-0107; 2013 Jun 10.
52. Gilead. Positron Subgruppenanalyse SVR LOCF.
53. Gilead. Final Synoptic Clinical Study Report. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 + Ribavirin for 12 or 16 Weeks in Treatment Experienced Subjects with Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection. GS-US-334-0108 (FUSION). 2013 Jul 26.
54. Gilead. FISSION Datenanalyse. 2013 Jun 06.
55. Gilead. FISSION Subgruppenanalyse SVR LOCF. 2013.
56. Gilead. Gilead 2013 POSITRON Interferon.
57. Gilead. Final Clinical Study Report. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Active-Controlled Study to Investigate the Safety and Efficacy of PSI-7977 and Ribavirin for 12

- Weeks Compared to Pegylated Interferon and Ribavirin for 24 Weeks in Treatment-Naïve Patients with Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection. P7977-1231 (FISSION). 2013 Jul 2.
58. DAIDS RSC. Division of aids table for grading the severity of adult and pediatric adverse events version 1.0 [cited 2013 Nov 26]. Available from: [http://rsc.tech-res.com/Document/safetyandpharmacovigilance/Table for Grading Severity of Adult Pediatric Adverse Events.pdf](http://rsc.tech-res.com/Document/safetyandpharmacovigilance/Table%20for%20Grading%20Severity%20of%20Adult%20Pediatric%20Adverse%20Events.pdf).
59. Gilead. GSI Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities. 2012 Jan 19.
60. Ware JETSC. SF-36® Health Survey Update [cited 2013 Sep 13]. Available from: <http://www.sf-36.org/tools/sf36.shtml>.
61. Gilead. Sofosbuvir Beratungsantrag. 2013.
62. Gilead. Final Clinical Study Report. The ATOMIC Study: A Multicenter, Open-label, Randomized, Duration Finding Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Oral Administration of PSI-7977 in Combination with Pegylated Interferon and Ribavirin in Treatment-Naïve Patients with Chronic HCV Infection Genotype 1, 4, 5, or 6. P7977-0724. 2012 Sep 13.
63. Gilead. Final Clinical Study Report. A Multi-center, Placebo-Controlled, Dose Ranging Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Oral Administration of PSI-7977 in Combination with Pegylated Interferon and Ribavirin in Treatment-Naïve Patients with Chronic HCV Infection Genotype 1, and an Open Label Assessment of PSI-7977 in Patients with HCV Genotypes 2 or 3. P7977-0422 (PROTON). 2012 Aug 28.
64. Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, Hassanein T, Davis MN, DeMicco M, et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*. 2013 Jun 15;381(9883):2100-7.
65. Lawitz E, Lalezari JP, Hassanein T, Kowdley KV, Poordad FF, Sheikh AM, et al. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. [S1473-3099(13)70033-1 pii ;10.1016/S1473-3099(13)70033-1 doi]. 2013;13(5):401-8.
66. Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med*. 1987 Jul 16;317(3):141-5.
67. Djulbegovic B. The paradox of equipoise: the principle that drives and limits therapeutic discoveries in clinical research. *Cancer Control*. 2009 Oct;16(4):342-7.
68. MHRA. MHRA advice letter. 040/GS-7977 (formerly PSI-7977). 2012 Jul 04.
69. Gilead. Briefing document. Sofosbuvir film-coated tablet for the treatment of HCV infection. MAA pre-submission meeting with rapporteur and co-rapporteur. 2013 Feb.
70. Gilead. Gilead sciences regulatory meeting minutes. GS-7977 Hepatitis C development program. 2012 May 31.
71. Gilead. MPA GILEAD SCIENCES REGULATORY MEETING MINUTES. GS-7977 Hepatitis C Development Program. 2012 Jun 07.
72. European Medicines Agency. ICH Topic E 10 Choice of Control Group in Clinical Trials [cited 2001 Jan]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50002925.pdf.
73. EMA European Medicines Agency. Guideline on the clinical Evaluation of direct acting antiviral Agents intended for Treatment of chronic Hepatitis C. London 2009.

74. EMA European Medicines Agency. Guideline on clinical evaluation of medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C. Draft. London 2011.
75. FDA. Gilead Follow-up Response to PMDA Consultation Question 2, Sub-Bullet 2, Control Group. 2012.
76. Gilead. Statistical Analysis Plan. A Phase 3, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 with Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin for 12 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Chronic Genotype 1, 4, 5, or 6 HCV Infection. GS-US-334-0110. 1.0. NEUTRINO. 2012 Dec 5.
77. Gilead. Summary of Product Characteristics. Sovaldi. 2013.
78. EACS European AIDS Clinical Society. Guidelines. Version 6.1 - November 2012. Paris 2012.
79. Gilead. Sofosbuvir for treatment of chronic Hepatitis C infection. antiviral drugs advisory committee meeting briefing document. NDA 204671. 2013 Oct 25.
80. Erhardt A, Zhu E, Blondin D, Kubitz R, Knoefel WT, Modder U, et al. [Increasing number and improved survival of patients with hepatocellular carcinoma from 1988 to 2007: data of a German university clinic]. Z Gastroenterol. 2011 Jun;49(6):720-7.
81. BfArM. Aktuell laufende und bestätigte Arzneimittel-Härtefallprogramme Compassionate Use. [updated 2013 Jul 31]; Available from: file:///H:/Security/U2971/D/Literatur/Alles/BfArM_2013_Compassionate_Use.htm.
82. European Medicines Agency. European Medicines Agency advises on compassionate use of sofosbuvir. Conditions of use defined for patients with chronic hepatitis C infection before or after liver transplantation. 2013 Oct 25.
83. ClinicalTrials.gov. ACCELERATE Study - A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) in Combination With COPEGUS (Ribavirin) in Interferon-Naïve Patients With Chronic Hepatitis C (CHC) Infection. Full Text. NCT00077636. Last Update: 2013, Nov 04 [cited 2013 Nov 08]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00077636?term=NCT00077636&rank=1>.
84. ClinicalTrials.gov. ACCELERATE Study - A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) in Combination With COPEGUS (Ribavirin) in Interferon-Naïve Patients With Chronic Hepatitis C (CHC) Infection. No Study Results. NCT00077636. Last Update: 2013, Nov 04 [cited 2013 Nov 08]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00077636?term=NCT00077636&rank=1>.
85. ClinicalTrials.gov. ACCELERATE Study - A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) in Combination With COPEGUS (Ribavirin) in Interferon-Naïve Patients With Chronic Hepatitis C (CHC) Infection. Tabular View. NCT00077636. Last Update: 2013, Nov 04 [cited 2013 Nov 08]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00077636?term=NCT00077636&rank=1>.
86. ClinicalTrials.gov. A Phase 3 Study of Telaprevir in Combination With Pegasys® and Copegus® in Treatment-Naïve Subjects With Genotype 1 HCV. Full Text. NCT00627926. Last Update: 2011, Jun 22 [cited 2013 Nov 07]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00627926?term=NCT00627926&ra>.
87. ClinicalTrials.gov. A Phase 3 Study of Telaprevir in Combination With Pegasys® and Copegus® in Treatment-Naïve Subjects With Genotype 1 HCV. Study Results. NCT00627926. Last Update: 2011, Jun 22 [cited 2013 Nov 07]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00627926?term=NCT00627926&r>.
88. ClinicalTrials.gov. A Phase 3 Study of Telaprevir in Combination With Pegasys® and Copegus® in Treatment-Naïve Subjects With Genotype 1 HCV. Tabular View.

- NCT00627926. Last Update: 2011, Jun 22 [cited 2013 Nov 07]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00627926?term=NCT00627926&r>.
89. ClinicalTrials.gov. Sofosbuvir With Pegylated Interferon and Ribavirin Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1,4,5,6 (ATOMIC). Full Text. NCT01329978. Last Update: 2013, Aug 27 [cited 2013 Nov 07]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01329978?term=NCT01329978&rank=1>.
90. ClinicalTrials.gov. Sofosbuvir With Pegylated Interferon and Ribavirin Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1,4,5,6 (ATOMIC). No Study Results. NCT01329978. Last Update: 2013, Aug 27 [cited 2013 Nov 07].
91. ClinicalTrials.gov. Sofosbuvir With Pegylated Interferon and Ribavirin Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1,4,5,6 (ATOMIC). Tabular View. NCT01329978. Last Update: 2013, Aug 27 [cited 2013 Nov 07]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01329978?term=NCT01329978&rank=1>.
92. ClinicalTrials.gov. An Exploratory Study of Telaprevir in Treatment-Naïve Participants With Chronic Genotype 4 Hepatitis C Virus Infection. Full Text. NCT00580801. Last Update: 2013, Aug 27 [cited 2013 Nov 08]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00580801?term=00580801&rank=1>.
93. ClinicalTrials.gov. An Exploratory Study of Telaprevir in Treatment-Naïve Participants With Chronic Genotype 4 Hepatitis C Virus Infection. Study Results. NCT00580801. Last Update: 2013, Aug 27 [cited 2013 Nov 08]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00580801?term=00580801&rank=1>.
94. ClinicalTrials.gov. An Exploratory Study of Telaprevir in Treatment-Naïve Participants With Chronic Genotype 4 Hepatitis C Virus Infection. Tabular View. NCT00580801. Last Update: 2013, Aug 27 [cited 2013 Nov 08]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00580801?term=00580801&rank>.
95. ClinicalTrials.gov. Open-Labeled Study of PSI-7977 and RBV With and Without PEG-IFN in Treatment-Naïve Patients With HCV GT2 or GT3. Full Text. NCT01260350. Last Update: 2013, Jun 10 [cited 2013 Nov 08]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01260350?term=NCT01260350&rank=1>.
96. ClinicalTrials.gov. Open-Labeled Study of PSI-7977 and RBV With and Without PEG-IFN in Treatment-Naïve Patients With HCV GT2 or GT3. No Study Results. NCT01260350. Last Update: 2013, Jun 10 [cited 2013 Nov 08]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01260350?term=NCT01260350&rank=1>.
97. ClinicalTrials.gov. Open-Labeled Study of PSI-7977 and RBV With and Without PEG-IFN in Treatment-Naïve Patients With HCV GT2 or GT3. Tabular View. NCT01260350. Last Update: 2013, Jun 10 [cited 2013 Nov 08]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01260350?term=NCT01260350&rank=1>.
98. ClinicalTrials.gov. A Phase 2a Study to Evaluate Viral Kinetics and Safety of Telaprevir in Participants With Genotype 2 or 3 Hepatitis C Infection. Full Text. NCT00561015. Last Update: 2013, Jun 07 [cited 2013 Nov 08]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00561015?term=00561015&rank=1>.
99. ClinicalTrials.gov. A Phase 2a Study to Evaluate Viral Kinetics and Safety of Telaprevir in Participants With Genotype 2 or 3 Hepatitis C Infection. Study Results. NCT00561015. Last Update: 2013, Jun 07 [cited 2013 Nov 08]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00561015?term=00561015&rank=1>.
100. ClinicalTrials.gov. A Phase 2a Study to Evaluate Viral Kinetics and Safety of Telaprevir in Participants With Genotype 2 or 3 Hepatitis C Infection. Tabular View.

- NCT00561015. Last Update: 2013, Jun 07 [cited 2013 Nov 08]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00561015?term=00561015&rank=101>. ClinicalTrials.gov. Sofosbuvir + Ribavirin for 12 or 16 Weeks in Treatment Experienced Subjects With Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection (FUSION). Full Text. NCT01604850. Last Update: 2013, Sep 09 [cited 2013 Nov 07]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01604850?term=NCT01604850&rank=102>. ClinicalTrials.gov. Sofosbuvir + Ribavirin for 12 or 16 Weeks in Treatment Experienced Subjects With Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection (FUSION). No Study Results. NCT01604850. Last Update: 2013, Sep 09 [cited 2013 Nov 07]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01604850?term=NCT01604850&rank=103>. ClinicalTrials.gov. Sofosbuvir + Ribavirin for 12 or 16 Weeks in Treatment Experienced Subjects With Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection (FUSION). Tabular View. NCT01604850. Last Update: 2013, Sep 09 [cited 2013 Nov 07]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01604850?term=NCT01604850&rank=104>. ClinicalTrials.gov. Long Term Interferon for Patients Who Did Not Clear Hepatitis C Virus With Standard Treatment (HALT-C). Full Text. NCT00006164. Last Update: 2010, Jan 12 [cited 2013 Nov 08]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00006164?term=NCT00006164&rank=105>. ClinicalTrials.gov. Long Term Interferon for Patients Who Did Not Clear Hepatitis C Virus With Standard Treatment (HALT-C). Study Results. NCT00006164. Last Update: 2010, Jan 12 [cited 2013 Nov 08]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00006164?term=NCT00006164&rank=106>. ClinicalTrials.gov. Long Term Interferon for Patients Who Did Not Clear Hepatitis C Virus With Standard Treatment (HALT-C). Tabular View. NCT00006164. Last Update: 2010, Jan 12 [cited 2013 Nov 08]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00006164?term=NCT00006164&rank=107>. ClinicalTrials.gov. A Study of RO5024048 in Combination With Pegasys (Peginterferon Alfa-2a) and Copegus (Ribavirin) in Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1 or 4. Full Text. NCT01057667. Last Update: 2013, May 07 [cited 2013 Nov 07]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01057667?term=NCT01057667&rank=108>. ClinicalTrials.gov. A Study of RO5024048 in Combination With Pegasys (Peginterferon Alfa-2a) and Copegus (Ribavirin) in Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1 or 4. No Study Results. NCT01057667. Last Update: 2013, May 07 [cited 2013 Nov 07]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01057667?term=NCT01057667&rank=109>. ClinicalTrials.gov. A Study of RO5024048 in Combination With Pegasys (Peginterferon Alfa-2a) and Copegus (Ribavirin) in Patients With Chronic Hepatitis C Genotype 1 or 4. Tabular View. NCT01057667. Last Update: 2013, May 07 [cited 2013 Nov 07]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01057667?term=NCT01057667&rank=110>. ClinicalTrials.gov. Comparison of Pegasys Versus Peg-Intron for Treatment of Chronic Hepatitis C Genotype 4. Full Text. NCT00502099. Last Update: 2012, Oct 21 [cited 2013 Nov 08]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00502099?term=NCT00502099&rank=111>. ClinicalTrials.gov. Comparison of Pegasys Versus Peg-Intron for Treatment of Chronic Hepatitis C Genotype 4. No Study Results. NCT00502099. Last Update: 2012, Oct

21 [cited 2013 Nov 08]. Available from:

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00502099?term=NCT00502099&rank=1>.

112. ClinicalTrials.gov. Comparison of Pegasys Versus Peg-Intron for Treatment of Chronic Hepatitis C Genotype 4. Tabular View. NCT00502099. Last Update: 2012, Oct 21 [cited 2013 Nov 08]. Available from:

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00502099?term=NCT00502099&rank=1>.

113. ClinicalTrials.gov. Multicenter Study Evaluating 12 Versus 24 Weeks Therapy With Peginterferon and Ribavirin for Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 2 or 3. Full Text. NCT00143000. Last Update: 2008, Apr 04 [cited 2013 Nov 18]. Available from:

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00143000?term=NCT00143000&rank=1>.

114. ClinicalTrials.gov. Multicenter Study Evaluating 12 Versus 24 Weeks Therapy With Peginterferon and Ribavirin for Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 2 or 3. No Study Results. NCT00143000. Last Update: 2008, Apr 04 [cited 2013 Nov 18]. Available from:

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00143000?term=NCT00143000&rank=1>.

115. ClinicalTrials.gov. Multicenter Study Evaluating 12 Versus 24 Weeks Therapy With Peginterferon and Ribavirin for Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 2 or 3. Tabular View. NCT00143000. Last Update: 2008, Apr 04 [cited 2013 Nov 18]. Available from:

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00143000?term=NCT00143000&rank=1>.

116. ClinicalTrials.gov. Sofosbuvir (GS-7977) in Combination With PEG and Ribavirin for 12 Weeks in Treatment Experienced Subjects With Chronic HCV Infection Genotype 2 or 3. Full Text. NCT01808248. Last Update: 2013, Jun 10 [cited 2013 Nov 18]. Available from:

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01808248?term=NCT01808248&ran>.

117. ClinicalTrials.gov. Sofosbuvir (GS-7977) in Combination With PEG and Ribavirin for 12 Weeks in Treatment Experienced Subjects With Chronic HCV Infection Genotype 2 or 3. No Study Results. NCT01808248. Last Update: 2013, Jun 10 [cited 2013 Nov 18]. Available from:

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01808248?term=NCT01808248&rank=1>.

118. ClinicalTrials.gov. Sofosbuvir (GS-7977) in Combination With PEG and Ribavirin for 12 Weeks in Treatment Experienced Subjects With Chronic HCV Infection Genotype 2 or 3. Tabular View. NCT01808248. Last Update: 2013, Jun 10 [cited 2013 Nov 18]. Available from:

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01808248?term=NCT01808248&rank=1>.

119. ClinicalTrials.gov. Efficacy Study of New Therapeutic Schedules in Naive Hepatitis C Virus (HCV) Patients Infected With Genotype 3 (HCV-3) (genotype-3). Full Text. NCT01121705. Last Update: 2011, Aug 09 [cited 2013 Nov 08]. Available from:

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01121705?term=01121705&rank=1>.

120. ClinicalTrials.gov. Efficacy Study of New Therapeutic Schedules in Naive Hepatitis C Virus (HCV) Patients Infected With Genotype 3 (HCV-3) (genotype-3). No Study Results. NCT01121705. Last Update: 2011, Aug 09 [cited 2013 Nov 08]. Available from:

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01121705?term=01121705&rank=1>.

121. ClinicalTrials.gov. Efficacy Study of New Therapeutic Schedules in Naive Hepatitis C Virus (HCV) Patients Infected With Genotype 3 (HCV-3) (genotype-3). Tabular View. NCT01121705. Last Update: 2011, Aug 09 [cited 2013 Nov 08]. Available from:

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01121705?term=01121705&rank=1>.

122. ClinicalTrials.gov. Three Regimens of PegIntron Plus Ribavirin in Previously Untreated Chronic Hepatitis C, Genotype 2 or 3 (Study P03548AM2)(COMPLETED). Full Text. NCT00302081. Last Update: 2010, Apr 08 [cited 2013 Nov 08]. Available from:

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00302081?term=00302081&rank=1>.

123. ClinicalTrials.gov. Three Regimens of PegIntron Plus Ribavirin in Previously Untreated Chronic Hepatitis C, Genotype 2 or 3 (Study P03548AM2)(COMPLETED). Study Results. NCT00302081. Last Update: 2010, Apr 08 [cited 2013 Nov 08]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00302081?term=00302081&rank=1>.
124. ClinicalTrials.gov. Three Regimens of PegIntron Plus Ribavirin in Previously Untreated Chronic Hepatitis C, Genotype 2 or 3 (Study P03548AM2)(COMPLETED). Tabular View. NCT00302081. Last Update: 2010, Apr 08 [cited 2013 Nov 08]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00302081?term=00302081&rank=1>.
125. ClinicalTrials.gov. An Open-Label Study of Telaprevir Administered Every 12 or 8 Hours in Combination With One of Two Pegylated Interferons and Ribavirin in Treatment-Naive Genotype 1 Chronic Hepatitis C Participants. Full Text. NCT00528528. Last Update: 2013, Jun 07 [cited 2013 Nov 07]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00528528?term=00528528&rank=1>.
126. ClinicalTrials.gov. An Open-Label Study of Telaprevir Administered Every 12 or 8 Hours in Combination With One of Two Pegylated Interferons and Ribavirin in Treatment-Naive Genotype 1 Chronic Hepatitis C Participants. Study Results. NCT00528528. Last Update: 2013, Jun 07 [cited 2013 Nov 07]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00528528?term=00528528&rank=1>.
127. ClinicalTrials.gov. An Open-Label Study of Telaprevir Administered Every 12 or 8 Hours in Combination With One of Two Pegylated Interferons and Ribavirin in Treatment-Naive Genotype 1 Chronic Hepatitis C Participants. Tabular View. NCT00528528. Last Update: 2013, Jun 07 [cited 2013 Nov 07]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00528528?term=00528528&rank=1>.
128. ClinicalTrials.gov. Efficacy of Albumin Interferon Alfa-2b With Ribavirin Compared to Peg-IFN Alfa-2a With Ribavirin in IFN Naive Patients Geno2/3. Full Text. NCT00411385. Last Update: 2013, Aug 01 [cited 2013 Nov 18]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00411385?term=nct+00411385&rank=1>.
129. ClinicalTrials.gov. Efficacy of Albumin Interferon Alfa-2b With Ribavirin Compared to Peg-IFN Alfa-2a With Ribavirin in IFN Naive Patients Geno2/3. No Study Results. NCT00411385. Last Update: 2013, Aug 01 [cited 2013 Nov 18]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00411385?term=nct+00411385&rank=1>.
130. ClinicalTrials.gov. Efficacy of Albumin Interferon Alfa-2b With Ribavirin Compared to Peg-IFN Alfa-2a With Ribavirin in IFN Naive Patients Geno2/3. Tabular View. NCT00411385. Last Update: 2013, Aug 01 [cited 2013 Nov 18]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00411385?term=nct+00411385&rank=1>.
131. ClinicalTrials.gov. Sofosbuvir With Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin for 12 Weeks in Treatment-Naïve Subjects With Chronic Genotype 1, 4, 5, or 6 HCV Infection (NEUTRINO). Full Text. NCT01641640. Last Update: 2013, Aug 27 [cited 2013 Nov 07]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01641640?term=NCT01641640&ra>.
132. ClinicalTrials.gov. Sofosbuvir With Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin for 12 Weeks in Treatment-Naïve Subjects With Chronic Genotype 1, 4, 5, or 6 HCV Infection (NEUTRINO). No Study Results. NCT01641640. Last Update: 2013, Aug 27 [cited 2013 Nov 07]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01641640?term=NCT01641640&r>.
133. ClinicalTrials.gov. Sofosbuvir With Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin for 12 Weeks in Treatment-Naïve Subjects With Chronic Genotype 1, 4, 5, or 6 HCV Infection (NEUTRINO). Tabular View. NCT01641640. Last Update: 2013, Aug 27 [cited 2013 Nov

07]. Available from:

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01641640?term=NCT01641640&r>.

134. ClinicalTrials.gov. GS-7977 Alone or With Ribavirin for Hepatitis C. Full Text.

NCT01441180. Last Update: 2013, Jul 10 [cited 2013 Nov 07]. Available from:

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01441180?term=NCT01441180&rank=1>.

135. ClinicalTrials.gov. GS-7977 Alone or With Ribavirin for Hepatitis C. No Study

Results. NCT01441180. Last Update: 2013, Jul 10 [cited 2013 Nov 07]. Available from:

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01441180?term=NCT01441180&rank=1>.

136. ClinicalTrials.gov. GS-7977 Alone or With Ribavirin for Hepatitis C. Tabular View.

NCT01441180. Last Update: 2013, Jul 10 [cited 2013 Nov 07]. Available from:

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01441180?term=NCT01441180&rank=1>.

137. ClinicalTrials.gov. An Open-Label Study to Explore the Clinical Efficacy of Sofosbuvir With Ribavirin Administered Pre-Transplant in Preventing Hepatitis C Virus (HCV) Recurrence Post-Transplant. Full Text. NCT01559844. Last Update: 2013, Aug 30 [cited 2013 Nov 07]. Available from:

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01559844?term=01559844&rank=1>.

138. ClinicalTrials.gov. An Open-Label Study to Explore the Clinical Efficacy of Sofosbuvir With Ribavirin Administered Pre-Transplant in Preventing Hepatitis C Virus (HCV) Recurrence Post-Transplant. No Study Results. NCT01559844. Last Update: 2013, Aug 30 [cited 2013 Nov 07]. Available from:

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01559844?term=01559844&rank=1>.

139. ClinicalTrials.gov. An Open-Label Study to Explore the Clinical Efficacy of Sofosbuvir With Ribavirin Administered Pre-Transplant in Preventing Hepatitis C Virus (HCV) Recurrence Post-Transplant. Tabular View. NCT01559844. Last Update: 2013, Aug 30 [cited 2013 Nov 07]. Available from:

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01559844?term=01559844&rank=1>.

140. ClinicalTrials.gov. A Phase 3, Open-label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir Plus Ribavirin in Chronic Genotype 1, 2 and 3 Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Co-infected Subjects. Full Text. NCT01667731. Last Update: 2013, Aug 28 [cited 2013 Nov 07]. Available from:

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01667731?term=NCT01667731&ra>.

141. ClinicalTrials.gov. A Phase 3, Open-label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir Plus Ribavirin in Chronic Genotype 1, 2 and 3 Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Co-infected Subjects. No Study Results.

NCT01667731. Last Update: 2013, Aug 28 [cited 2013 Nov 07]. Available from:

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01667731?term=NCT01667731&r>.

142. ClinicalTrials.gov. A Phase 3, Open-label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir Plus Ribavirin in Chronic Genotype 1, 2 and 3 Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Co-infected Subjects. Tabular View. NCT01667731. Last Update: 2013, Aug 28 [cited 2013 Nov 07]. Available from:

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01667731?term=NCT01667731&r>.

143. ClinicalTrials.gov. A Study of RO5024048 in Combination With Pegasys and Copegus in Treatment-Naive Patients With Chronic Hepatitis C, Genotype 1 or 4. Full Text. NCT00869661. Last Update: 2012, Nov 01 [cited 2013 Nov 07]. Available from:

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00869661?term=NCT00869661&rank=1>.

144. ClinicalTrials.gov. A Study of RO5024048 in Combination With Pegasys and Copegus in Treatment-Naive Patients With Chronic Hepatitis C, Genotype 1 or 4. No Study

- Results. NCT00869661. Last Update: 2012, Nov 01 [cited 2013 Nov 07]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00869661?term=NCT00869661&rank=1>.
145. ClinicalTrials.gov. A Study of RO5024048 in Combination With Pegasys and Copegus in Treatment-Naive Patients With Chronic Hepatitis C, Genotype 1 or 4. Tabular View. NCT00869661. Last Update: 2012, Nov 01 [cited 2013 Nov 07]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00869661?term=NCT00869661&rank=1>.
146. ClinicalTrials.gov. Safety Study of Regimens of PSI-352938, PSI-7977, and Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C Infection (QUANTUM). Full Text. NCT01435044. Last Update: 2013, Jun 12 [cited 2013 Nov 07]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01435044?term=NCT01435044&rank=1>.
147. ClinicalTrials.gov. Safety Study of Regimens of PSI-352938, PSI-7977, and Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C Infection (QUANTUM). No Study Results. NCT01435044. Last Update: 2013, Jun 12 [cited 2013 Nov 07]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01435044?term=NCT01435044&rank=1>.
148. ClinicalTrials.gov. Safety Study of Regimens of PSI-352938, PSI-7977, and Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C Infection (QUANTUM). Tabular View. NCT01435044. Last Update: 2013, Jun 12 [cited 2013 Nov 07]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01435044?term=NCT01435044&rank=1>.
149. ClinicalTrials.gov. A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) Plus COPEGUS (Ribavirin) in Patients With Chronic Hepatitis C (CHC) Genotype 1 and Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Co-infection. Full Text. NCT00353418. Last Update: 2010, Jul 30 [cited 2013 Nov 18]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00353418?term=NCT00353418&rank=1>.
150. ClinicalTrials.gov. A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) Plus COPEGUS (Ribavirin) in Patients With Chronic Hepatitis C (CHC) Genotype 1 and Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Co-infection. Study Results. NCT00353418. Last Update: 2010, Jul 30 [cited 2013 Nov 18]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00353418?term=NCT00353418&rank=1>.
151. ClinicalTrials.gov. A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) Plus COPEGUS (Ribavirin) in Patients With Chronic Hepatitis C (CHC) Genotype 1 and Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Co-infection. Tabular View. NCT00353418. Last Update: 2010, Jul 30 [cited 2013 Nov 18]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00353418?term=NCT00353418&rank=1>.
152. ClinicalTrials.gov. Study of Nitazoxanide, Peginterferon, and Ribavirin Combination Therapies in the Treatment of Chronic Hepatitis C (STEALTHC-1). Full Text. NCT00421434. Last Update: 2008, Sep 23 [cited 2013 Nov 08]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00421434?term=NCT00421434&rank=1>.
153. ClinicalTrials.gov. Study of Nitazoxanide, Peginterferon, and Ribavirin Combination Therapies in the Treatment of Chronic Hepatitis C (STEALTHC-1). No Study Results. NCT00421434. Last Update: 2008, Sep 23 [cited 2013 Nov 08]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00421434?term=NCT00421434&rank=1>.
154. ClinicalTrials.gov. Study of Nitazoxanide, Peginterferon, and Ribavirin Combination Therapies in the Treatment of Chronic Hepatitis C (STEALTHC-1). Tabular View. NCT00421434. Last Update: 2008, Sep 23 [cited 2013 Nov 08]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00421434?term=NCT00421434&rank=1>.
155. ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy of SCH 503034 in Previously Untreated Subjects With Chronic Hepatitis C Infected With Genotype 1 (Study P03523AM2) (COMPLETED). Full Text. NCT00423670. Last Update: 2013, Mar 15 [cited 2013 Nov 07].

Available from:

[http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00423670?term=00423670&rank=](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00423670?term=00423670&rank=156)

156. ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy of SCH 503034 in Previously Untreated Subjects With Chronic Hepatitis C Infected With Genotype 1 (Study P03523AM2) (COMPLETED). Study Results. NCT00423670. Last Update: 2013, Mar 15 [cited 2013 Nov 07]. Available from:

[http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00423670?term=00423670&rank=1](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00423670?term=00423670&rank=157)

157. ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy of SCH 503034 in Previously Untreated Subjects With Chronic Hepatitis C Infected With Genotype 1 (Study P03523AM2) (COMPLETED). Tabular View. NCT00423670. Last Update: 2013, Mar 15 [cited 2013 Nov 07]. Available from:

[http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00423670?term=00423670&rank=1](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00423670?term=00423670&rank=158)

158. ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy of Boceprevir in Previously Untreated Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 (Study P05216AM2) (COMPLETED) (SPRINT-2). Full Text. NCT00705432. Last Update: 2011, May 13 [cited 2013 Nov 07]. Available from:

[http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00705432?term=00705432&rank=1](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00705432?term=00705432&rank=159)

159. ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy of Boceprevir in Previously Untreated Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 (Study P05216AM2) (COMPLETED) (SPRINT-2). Study Results. NCT00705432. Last Update: 2011, May 13 [cited 2013 Nov 07]. Available from: [http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00705432?term=00705432&rank=](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00705432?term=00705432&rank=160)

160. ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy of Boceprevir in Previously Untreated Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 (Study P05216AM2) (COMPLETED) (SPRINT-2). Tabular View. NCT00705432. Last Update: 2011, May 13 [cited 2013 Nov 07]. Available from: [http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00705432?term=00705432&rank=1](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00705432?term=00705432&rank=161)

161. ClinicalTrials.gov. A Phase 2b, Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Patients Coinfected With HIV and Hepatitis C (P05411 AM4). Full Text. NCT00959699. Last Update: 2013, Jul 26 [cited 2013 Nov 08]. Available from:

[http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00959699?term=00959699&rank=1](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00959699?term=00959699&rank=162)

162. ClinicalTrials.gov. A Phase 2b, Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Patients Coinfected With HIV and Hepatitis C (P05411 AM4). Study Results. NCT00959699. Last Update: 2013, Jul 26 [cited 2013 Nov 08]. Available from:

[http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00959699?term=00959699&rank=1](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00959699?term=00959699&rank=163)

163. ClinicalTrials.gov. A Phase 2b, Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Patients Coinfected With HIV and Hepatitis C (P05411 AM4). Tabular View. NCT00959699. Last Update: 2013, Jul 26 [cited 2013 Nov 08]. Available from:

[http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00959699?term=00959699&rank=1](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00959699?term=00959699&rank=164)

164. ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Subjects Co- Infected With Hepatitis C Virus (HCV) and HIV. Full Text. NCT00983853. Last Update: 2013, Aug 02 [cited 2013 Nov 08]. Available from:

Available from:

[http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00983853?term=NCT00983853&rank=1](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00983853?term=NCT00983853&rank=165)

165. ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Subjects Co- Infected With Hepatitis C Virus (HCV) and HIV. Study Results. NCT00983853. Last Update: 2013, Aug 02 [cited 2013 Nov 08]. Available from:

Available from:

[http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00983853?term=NCT00983853&rank=1](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00983853?term=NCT00983853&rank=166)

166. ClinicalTrials.gov. Safety and Efficacy of Telaprevir in Combination With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Subjects Co- Infected With Hepatitis C Virus (HCV)

and HIV. Tabular View. NCT00983853. Last Update: 2013, Aug 02 [cited 2013 Nov 08]. Available from:

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00983853?term=NCT00983853&rank=1>.

167. ClinicalTrials.gov. GS-7977 and Ribavirin in Treatment Naive and Treatment Experienced Subjects With Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection. Full Text.

NCT01682720. Last Update: 2013, Jul 25 [cited 2013 Nov 07]. Available from:

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01682720?term=NCT01682720&rank=1>.

168. ClinicalTrials.gov. GS-7977 and Ribavirin in Treatment Naive and Treatment Experienced Subjects With Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection. No Study Results.

NCT01682720. Last Update: 2013, Jul 25 [cited 2013 Nov 07]. Available from:

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01682720?term=NCT01682720&rank=1>.

169. ClinicalTrials.gov. GS-7977 and Ribavirin in Treatment Naive and Treatment Experienced Subjects With Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection. Tabular View.

NCT01682720. Last Update: 2013, Jul 25 [cited 2013 Nov 07]. Available from:

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01682720?term=NCT01682720&rank=1>.

170. Gilead. Endpoint Analysis for German Regulatory Agency Request. GS-US-334-0110. NEUTRINO. 2013 Jun 05. 2013.

171. Gilead. NEUTRINO Subgruppenanalyse SVR LOCF. 2013.

172. Gilead. Second Interim Synoptic Clinical Study Report. A Phase 3, Open-label Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 plus Ribavirin in Chronic Genotype 1, 2 and 3 Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Co-infected Subjects. GS-US-334-0123. PHOTON. 2013 Oct 8.

173. Gilead. P7977-2025 Study Summary. Applicant's Response to Day 120 List of Questions. 2013 Oct 11.

174. Gilead. Interim Synoptic Clinical Study Report. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 + Ribavirin for 12 Weeks in Treatment Naïve and Treatment Experienced Subjects with Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection. GS-US-334-0133. VALENCE. 2013 Oct 8.

175. Gilead. VALENCE Viruslast. 2013.

176. Gilead. Abbreviated Final Clinical Study Report. QUANTUM: An International, Multi-center, Blinded, Randomized Study to Investigate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Administration of Regimens Containing PSI-352938, PSI-7977, and Ribavirin in Patients with Chronic HCV Infection. P2938-0721. 2013 Jul 10.

177. Gilead. QUANTUM Gruppe G SVR24. 2013.

178. Osinusi A. NIAID Osinusi report-body. ABBREVIATED CLINICAL STUDY REPORT. A Randomized Controlled Study to Assess Safety, Tolerability, and Efficacy of GS-7977 in Combination with full or low dose RBV in HCV Genotype 1, Monoinfected Treatment Naive Participants. GS-7977 (GS-7977). 2013 Jan 30.

179. Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ, Bon D, Heytens L, Nelson A, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. JAMA. 2013 Aug 28;310(8):804-11.

180. Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ, Bon D, Heytens L, Nelson A, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. Supplementary Online Content. JAMA. 2013 Aug 28;310(8):804-11.

181. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *NEnglJMed*. [10.1056/NEJMoa1012912 doi]. 2011;364(25):2405-16.
182. Marcellin P, Forns X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2011;140:459-68.
183. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet*. 2010;376:705-16.
184. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *NEnglJMed*. [10.1056/NEJMoa1010494 doi]. 2011;364(13):1195-206.
185. MSD SHARP & DOHME GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Boceprevir (VICTRELIS®). Modul 4 A. Chronische Hepatitis C. 2011 Aug 29 [cited 2011 Aug 29].
186. Wedemeyer H, Jensen D, Herring R, Jr., Ferenci P, Ma MM, Zeuzem S, et al. PROPEL: A randomized trial of mericitabine plus peginterferon alpha-2a/ribavirin therapy in treatment-naïve HCV genotype 1/4 patients. *Hepatology*. [10.1002/hep.26274 doi]. 2013;58(2):524-37.
187. Hassanein T, Cooksley G, Sulkowski M, Smith C, Marinos G, Lai MY, et al. The impact of peginterferon alfa-2a plus ribavirin combination therapy on health-related quality of life in chronic hepatitis C. *JHepatol*. [10.1016/j.jhep.2003.12.014 doi ;S0168827803006585 pii]. 2004;40(4):675-81.
188. Pockros PJ, Jensen D, Tsai N, Taylor R, Ramji A, Cooper C, et al. JUMP-C: A randomized trial of mericitabine plus pegylated interferon alpha-2a/ribavirin for 24 weeks in treatment-naïve HCV genotype 1/4 patients. *Hepatology*. [10.1002/hep.26275 doi]. 2013;58(2):514-23.
189. Shiffman ML, Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology*. 2004;126:1015-23.
190. Scotto G, Fazio V, Fornabaio C, Tartaglia A, Di TR, Saracino A, et al. Peg-interferon alpha-2a versus Peg-interferon alpha-2b in nonresponders with HCV active chronic hepatitis: a pilot study. *JInterferon Cytokine Res*. [10.1089/jir.2007.0116 doi]. 2008;28(10):623-9.
191. Gilead. Second Interim Clinical Study Report. A Multi-center, Open-Labeled Exploratory Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Oral Administration of PSI-7977 400 mg and Ribavirin for 12 Weeks With and Without Pegylated Interferon in Treatment-Naïve Patients with Chronic HCV Infection Genotype 2 or Genotype 3. P7977-0523 (ELECTRON). 2013 Aug 28.
192. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, et al. Nucleotide Polymerase Inhibitor Sofosbuvir plus Ribavirin for Hepatitis C. *The new england journal of medicine*. 2013;368:34-44.
193. Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, Price A, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology*. 2007;46:371-9.
194. Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, Lampasi F, Di Costanzo GG, Lanza AG, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus

ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology*. 2010 Jan;138(1):116-22.

195. Ferenci P, Brunner H, Laferl H, Scherzer TM, Maieron A, Strasser M, et al. A randomized, prospective trial of ribavirin 400 mg/day versus 800 mg/day in combination with peginterferon alfa-2a in hepatitis C virus genotypes 2 and 3. *Hepatology*. 2008 Jun;47(6):1816-23.

196. Foster GR, Hezode C, Bronowicki JP, Carosi G, Weiland O, Verlinden L, et al. Telaprevir alone or with peginterferon and ribavirin reduces HCV RNA in patients with chronic genotype 2 but not genotype 3 infections. *Gastroenterology*. 2011 Sep;141(3):881-9 e1.

197. Lagging M, Langeland N, Pedersen C, F, rkkil, M, Buhl MR, Morch K, et al. Randomized comparison of 12 or 24 weeks of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection. *Hepatology*. 2008;47:1837-45.

198. Mangia A, Bandiera F, Montalto G, Mottola L, Piazzolla V, Minerva N, et al. Individualized treatment with combination of Peg-interferon alpha 2b and ribavirin in patients infected with HCV genotype 3. *JHepatol*. [S0168-8278(10)00694-X pii ;10.1016/j.jhep.2010.04.042 doi]. 2010;53(6):1000-5.

199. Manns M, Zeuzem S, Sood A, Lurie Y, Cornberg M, Klinker H, et al. Reduced dose and duration of peginterferon alfa-2b and weight-based ribavirin in patients with genotype 2 and 3 chronic hepatitis C. *JHepatol*. [S0168-8278(11)00012-2 pii ;10.1016/j.jhep.2010.12.024 doi]. 2011;55(3):554-63.

200. Nelson DR, Benhamou Y, Chuang WL, Lawitz EJ, Rodriguez-Torres M, Flisiak R, et al. Albinterferon Alfa-2b was not inferior to pegylated interferon-alpha in a randomized trial of patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 or 3. *Gastroenterology*. 2010 Oct;139(4):1267-76.

201. Lawitz E, Poordad F, Brainard D, Hyland R, An D, Symonds WT, et al., editors. Sofosbuvir in Combination With PegIFN and Ribavirin for 12 Weeks Provides High SVR Rates in HCV-Infected Genotype 2 or 3 Treatment- Experienced Patients with and without Compensated Cirrhosis: Results from the LONESTAR-2 Study; AASLD 2013. AASLD; 2013.

202. Assem M, Yousri M. Impact of pentoxifylline and vitamin e on ribavirin-induced haemolytic anaemia in chronic hepatitis C patients: an egyptian survey. *Int JHepatol*. [10.4061/2011/530949 doi]. 2011;2011:530949.

203. Benhamou Y, Moussalli J, Ratzu V, Lebray P, De BK, De MS, et al. Telaprevir Activity in Treatment-Naive Patients Infected Hepatitis C Virus Genotype 4: A Randomized Trial. *JInfectDis*. [jit274 pii ;10.1093/infdis/jit274 doi]. 2013.

204. Kamal SM, Ahmed A, Mahmoud S, Nabegh L, El GI, Obadan I, et al. Enhanced efficacy of pegylated interferon alpha-2a over pegylated interferon and ribavirin in chronic hepatitis C genotype 4A randomized trial and quality of life analysis. *Liver Int*. [10.1111/j.1478-3231.2010.02435.x doi]. 2011;31(3):401-11.

205. Rossignol JF, Elfert A, El GY, Keefe EB. Improved virologic response in chronic hepatitis C genotype 4 treated with nitazoxanide, peginterferon, and ribavirin. *Gastroenterology*. 2009;136:856-62.

206. Zeuzem S, Pawlotsky JM, Lukasiewicz E, Von WM, Goulis I, Lurie Y, et al. International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. *JHepatol*. 2005;43(2):250-7.

207. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. JAMA. [292/23/2839 pii ;10.1001/jama.292.23.2839 doi]. 2004;292(23):2839-48.
208. Laguno M, Cifuentes C, Murillas J, Veloso S, Larrousse M, Payeras A, et al. Randomized trial comparing pegylated interferon -2b versus pegylated interferon -2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. Hepatology. 2009;49(1):2009.
209. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martinez E, Miquel R, Sanchez-Tapias JM, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. AIDS. 2004;18:F27-F36.
210. Rodriguez-Torres M, Slim J, Bhatti L, Sterling R, Sulkowski M, Hassanein T, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for HIV-HCV genotype 1 coinfecting patients: a randomized international trial. HIV Clin Trials. 2012 May-Jun;13(3):142-52.
211. Sulkowski M, Pol S, Mallolas J, Fainboim H, Cooper C, Slim J, et al. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. Lancet Infect Dis. [S1473-3099(13)70149-X pii ;10.1016/S1473-3099(13)70149-X doi]. 2013;13(7):597-605.
212. Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, Bsharat M, Mahnke L, Rockstroh JK, et al. Combination Therapy With Telaprevir for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection in Patients With HIV: A Randomized Trial. Ann Intern Med. [1688398 pii ;10.7326/0003-4819-159-2-201307160-00654 doi]. 2013;159(2):86-96.
213. Poynard T, Colombo M, Bruix J, Schiff E, Terg R, Flamm S, et al. Peginterferon alfa-2b and Ribavirin: effective in Patients With Hepatitis C Who Failed Interferon alfa/Ribavirin Therapy. Gastroenterology. 2009;136(5):1618-28 e2.
214. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL, Jr., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2002 Sep 26;347(13):975-82.
215. G-BA Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Boceprevir. Vom 1. März 2012. Berlin Stand: 25. September 2012.
216. Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin 04 12 [cited 2012 Jan 30]. Available from: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/reKW2JxeGcZfs/PDF/29jXZPKQKsH01g.pdf.
217. Janssen Cilag. Fachinformation INCIVO. 2013 May.
218. Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, Boparai N, King D. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. Gut. 1999 Aug;45(2):295-300.
219. FACIT. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) Scale: Summary of development and validation. [cited 2008 Jun 02].
220. WPAI. WPAI Hepatitis C English US original. Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, Hepatitis C, V2.0. Available from: http://www.reillyassociates.net/WPAI_Hep_C_English_US_original.doc.
221. IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Version 1.0. 2011 Sep 29.

222. unbekannt. U.S. Population Norms. This content presents norms for SF-36v2 standard and acute form scales in the 1998 general U.S. population. The content is divided into three sections. The first section explains norm-based interpretations and provides background information. The remaining two major sections present: (1) 1998 general U.S. population norms for the standard form scales and summary measures; and (2) 1998 general U.S. population norms for the acute form scales and summary measures.
223. 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.* 2013 Nov 5.
224. FDA. Guidance for Industry Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Drugs for Treatment, Draft Guidance 2013 [cited 2013 Dec 04]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM225333.pdf>.
225. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann Intern Med.* 1999 Aug 3;131(3):174-81.
226. Yoshida H, Arakawa Y, Sata M, Nishiguchi S, Yano M, Fujiyama S, et al. Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology.* 2002 Aug;123(2):483-91.
227. Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O, Imazeki F, Nakata R, Tanaka N, et al. Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival. *Ann Intern Med.* 2005 Jan 18;142(2):105-14.
228. Okanoue T, Itoh Y, Minami M, Sakamoto S, Yasui K, Sakamoto M, et al. Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in an advanced stage: a retrospective study in 1148 patients. Viral Hepatitis Therapy Study Group. *J Hepatol.* 1999 Apr;30(4):653-9.
229. Imai Y, Kawata S, Tamura S, Yabuuchi I, Noda S, Inada M, et al. Relation of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. Osaka Hepatocellular Carcinoma Prevention Study Group. *Ann Intern Med.* 1998 Jul 15;129(2):94-9.
230. Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, et al. Long-term outcome after interferon therapy in elderly patients with chronic hepatitis C. *Intervirology.* 2007;50(1):16-23.
231. 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 Nov 20;147(10):677-84.
232. Braks RE, Ganne-Carrie N, Fontaine H, Paries J, Grando-Lemaire V, Beaugrand M, et al. Effect of sustained virological response on long-term clinical outcome in 113 patients with compensated hepatitis C-related cirrhosis treated by interferon alpha and ribavirin. *World J Gastroenterol.* 2007 Nov 14;13(42):5648-53.
233. Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegna L, Mazzella G, et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology.* 2007 Mar;45(3):579-87.

234. Manos MM, Zhao WK, Shvachko VA, Volkova N, Quesenberry CP. Long term outcomes in patients treated with Peg-interferon/Ribavirin therapy for Hepatitis C: The substantial effect of sustained viral response (SVR) on liver disease, mortality, and diabetes, 13th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease, Abstract PL-3. 2009.
235. Singal AK, Anand BS. Tailoring treatment duration to 12 to 16 weeks in hepatitis C genotype 2 or 3 with rapid virologic response: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Gastroenterol.* 2010 Sep;44(8):583-7.
236. 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.
237. 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 Apr 1;52(7):889-900.
238. Siebert U, Sroczynski G, German Hepatitis CMG, C HTAEPoH. Antiviral combination therapy with interferon/peginterferon plus ribavirin for patients with chronic hepatitis C in Germany: a health technology assessment commissioned by the German Agency for Health Technology Assessment. *German medical science : GMS e-journal.* 2003;1:Doc07.
239. Bruno S, Zuin M, Crosignani A, Rossi S, Zadra F, Roffi L, et al. Predicting mortality risk in patients with compensated HCV-induced cirrhosis: a long-term prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2009 May;104(5):1147-58.
240. Manesis EK, Papatheodoridis GV, Touloumi G, Karafoulidou A, Ketikoglou J, Kitis GE, et al. Natural course of treated and untreated chronic HCV infection: results of the nationwide Hepnet.Greece cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 May 15;29(10):1121-30.
241. Teoh NC, Farrell GC. Management of chronic hepatitis C virus infection: a new era of disease control. *Intern Med J.* 2004 Jun;34(6):324-37.
242. 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 Dec 26;308(24):2584-93.
243. Desmond CP, Roberts SK, Dudley F, Mitchell J, Day C, Nguyen S, et al. Sustained virological response rates and durability of the response to interferon-based therapies in hepatitis C patients treated in the clinical setting. *J Viral Hepat.* 2006 May;13(5):311-5.
244. Maylin S, Martinot-Peignoux M, Ripault MP, Moucari R, Cardoso AC, Boyer N, et al. Sustained virological response is associated with clearance of hepatitis C virus RNA and a decrease in hepatitis C virus antibody. *Liver Int.* 2009 Apr;29(4):511-7.
245. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, Cooksley WG, Zeuzem S, Dieterich DT, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology.* 2010 Nov;139(5):1593-601.
246. Chen J, Florian J, Carter W, Fleischer RD, Hammerstorm TS, Jadhav PR, et al. Earlier Sustained Virologic Response End Points for Regulatory Approval and Dose Selection of Hepatitis C Therapies. 2013;GASTROENTEROLOGY 2013;144:1450–5.
247. Yoshida E, Sulkowski M, Gane E, Herring R, Jiang D, Chuang S-M, et al., editors. The Concordance Between SVR4, SVR12, and SVR24 in Patients With Chronic HCV Infection Who Received Treatment With Sofosbuvir (SOF) in Phase 3 Clinical Trials. The Liver Meeting® 2013: 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; 2013 Nov 1-5; Washington, DC: Gilead.

248. IQWiG. Jahresbericht 2012 [cited 2012. Available from: https://www.iqwig.de/download/Jahresbericht_2012.pdf.
249. Robert Koch Institut, editor. Hepatitis C2003.
250. Dintios. Priorisierung und Gewichtung von patientenrelevanten Endpunkten am Beispiel der chronischen Hepatitis C Therapie 2011 [cited 2011 Mar 23]; Available from: <http://www.egms.de/static/de/meetings/ebm2011/11ebm28.shtml>.
251. Gilead. CLINICAL STUDY PROTOCOL. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Active-Controlled Study to Investigate the Safety and Efficacy of PSI-7977 and Ribavirin for 12 Weeks Compared to Pegylated Interferon and Ribavirin for 24 Weeks in Treatment-Naïve Patients with Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection. P7977-1231. FISSION. 2012 Jun 18.
252. Gilead. CLINICAL STUDY PROTOCOL. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 + Ribavirin for 12 or 16 Weeks in Treatment Experienced Subjects with Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection. GS-US-334-0108. FUSION. 2012 May 07.
253. Gilead. FUSION Subgruppen SVR24. GS-US-334-0108. 2013 May 24.
254. Gilead. CLINICAL STUDY PROTOCOL. A Phase 3, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 with Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin for 12 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Chronic Genotype 1, 4, 5, or 6 HCV Infection. GS-US-334-0110. NEUTRINO. 2012 May 02.
255. Gilead. NEUTRINO Analysen Prognose. 2013.
256. Gilead. Clinical Study Protocol. A Phase 3, Open-label Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 plus Ribavirin in Chronic Genotype 1, 2 and 3 Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Co-infected Subjects. GS-US-334-0123. PHOTON. 2012 Sep 20.
257. Gilead. Statistical Analysis Plan. A Phase 3, Open-label Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 plus Ribavirin in Chronic Genotype 1, 2 and 3 Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Co-infected Subjects. GS-US-334-0123. PHOTON. 2013 Jan 03.
258. Gilead. Statistical Analysis Plan. An Open-Label Study to Explore the Clinical Efficacy of GS-7977 with Ribavirin Administered Pre-Transplant in Preventing Hepatitis C Virus (HCV) Recurrence Post-Transplant. P7977-2025. 2013 Jan 11.
259. Gilead. INTERIM SYNOPTIC CLINICAL STUDY REPORT. An Open-Label Study to Explore the Clinical Efficacy of GS-7977 with Ribavirin Administered Pre-Transplant in Preventing Hepatitis C Virus (HCV) Recurrence Post-Transplant. P7977-2025. 2013 Mar 01.
260. Gilead. An open-label study to explore the clinical efficacy of PSI-7977 with Ribavirin administered Pre-Transplant in preventing Hepatitis C Virus (HCV) Recurrence Post-Transplant. P7977-2025. Studienprotokoll; 2011 Nov 28.
261. Gilead. Statistical Analysis Plan. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of GS-7977 + Ribavirin for 12 Weeks in Treatment Naïve and Treatment Experienced Subjects with Chronic Genotype 2 or 3 HCV Infection. GS-US-334-0133. VALENCE. 2013 Sep 23.
262. Gilead. VALENCE Endpoint. GS-US-334-0133. 2013 Jun 07.
263. Gilead. INTERIM CLINICAL STUDY REPORT. QUANTUM: An International, Multi-center, Blinded, Randomized Study to Investigate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Administration of Regimens Containing PSI-352938, PSI-7977, and Ribavirin in Patients with Chronic HCV Infection. P2938-0721. QUANTUM. 2012 Sep 04.

264. Gilead. QUANTUM: An International, Multi-center, Blinded, Randomized Study to Investigate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Administration of Regimens Containing PSI-352938, PSI-7977, and Ribavirin in Patients with Chronic HCV Infection. P2938-0721: The QUANTUM STUDY. Studienprotokoll; 2011 May 25.
265. Gilead. Statistical Analysis Plan. QUANTUM: An International, Multi-center, Blinded, Randomized Study to Investigate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Administration of Regimens Containing PSI-352938, PSI-7977, and Ribavirin in Subjects with Chronic HCV Infection. P2938-0721. 2012 Aug 29.
266. Gilead. Interim Clinical Study Report. A Multi-center, Open-Labeled Exploratory Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Oral Administration of PSI-7977 400 mg and Ribavirin for 12 Weeks With and Without Pegylated Interferon in Treatment-Naïve Patients with Chronic HCV Infection Genotype 2 or Genotype 3. P7977-0523 (ELECTRON). 2012 Oct 25.
267. Gilead. A Multi-center, Open-Labeled Exploratory Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Oral Administration of PSI-7977 400 mg and Ribavirin for 12 Weeks With and Without Pegylated Interferon in Treatment-Naïve Patients with Chronic HCV Infection Genotype 2 or Genotype 3. P7977-0523. Studienprotokoll Amendment 11. (ELECTRON). 2012 Oct 01.
268. Gilead. A Multi-center, Open-Labeled Exploratory Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Oral Administration of PSI-7977 400 mg and Ribavirin for 12 Weeks With and Without Pegylated Interferon in Treatment-Naïve Patients with Chronic HCV Infection Genotype 2 or Genotype 3. Protocol P7977-0523. Studienprotokoll (ELECTRON). 2010 Aug 25.
269. Gilead. Statistical Analysis Plan. A Multi-center, Open-Labeled Exploratory Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Oral Administration of PSI-7977 400 mg and Ribavirin for 12 Weeks With and Without Pegylated Interferon in Treatment-Naïve Patients with Chronic HCV Infection Genotype 2 or Genotype 3. P7977-0523 (ELECTRON) 1.0. 2012 Sep 10.
270. Gilead. The ATOMIC Study: A Multicenter, Open-label, Randomized, Duration Finding Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Oral Administration of PSI-7977 in Combination with Pegylated Interferon and Ribavirin in Treatment-Naïve Patients with Chronic HCV Infection Genotype 1, 4, 5, or 6. P7977-0724. Studienprotokoll; 2011 Oct 12.
271. Gilead. Statistical Analysis Plan. The ATOMIC Study: A Multicenter, Open-label, Randomized, Duration Finding Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Oral Administration of PSI-7977 in Combination with Pegylated Interferon and Ribavirin in Treatment Naïve Patients with Chronic HCV Infection Genotype 1, 4, 5 or 6. P7977-0724. 1.0. 2012 Sep 4.
272. Janssen Cilag. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Telaprevir (INCIVO®). Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Infektion, Genotyp 1 bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (einschl. Zirrhose). 2011 Oct 14 [cited 2011 Oct 14]. Available from: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-36/2011-10-14_Modul4A_Telaprevir.pdf.
273. Gilead. CLINICAL STUDY PROTOCOL. A Phase 2, Open-Label study of Sofosbuvir in Combination with PEG and Ribavirin for 12 Weeks in Treatment Experienced Subjects with Chronic HCV Infection Genotype 2 or 3. GS-US-334-0151. LONESTAR2. 2013 Jan 29.

274. Gilead. Statistical Analysis Plan. A Phase 2, Open-Label study of Sofosbuvir in Combination with PEG and Ribavirin for 12 Weeks in Treatment Experienced Subjects with Chronic HCV Infection Genotype 2 or 3. GS-US-334-0151. LONESTAR2. 2013 Sep 3.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	08.12.2010
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

In Modul 4 sind vier bibliografische Literaturrecherchen durchgeführt:

- Abschnitt 4.3.1.1.2: Recherche für RCTs zu Sofosbuvir
- Abschnitt 4.3.2.3.3 (weitere Untersuchungen): Recherche für RCTs zu Sofosbuvir
- Abschnitt 4.3.2.3.3 (weitere Untersuchungen): Recherche für Triple-Therapie (PEG/RBV/PI)
- Abschnitt 4.3.2.3.3 (weitere Untersuchungen): Recherche für Dual-Therapie (PEG/RBV)

Folgende bibliografische Literaturrecherche wurde für Abschnitt 4.3.1.1.2 in Modul 4 durchgeführt:

Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche – RCT (Recherche für Sofosbuvir-Therapie)

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.12.2013	
Zeitsegment	1974 to 2013 December 03	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	sofosbuvir.ti,ab	109
#2	exp sofosbuvir/	228
#3	GS-7977.mp.	91
#4	PSI-7977.mp.	127
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	348

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Pubmed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)	
Datum der Suche	04.12.2013	
Zeitsegment	Keine Einschränkung für Zeitsegment	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	sofosbuvir[supplementary concept]	28
#2	sofosbuvir	63
#3	GS-7977	32
#4	PSI 7977	34
#5	PSI7977	29
#6	PSI-7977	34
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	69

Datenbankname	The Cochrane Library	
Suchoberfläche	The Cochrane Library (http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html)	
Datum der Suche	04.12.2013	
Zeitsegment	Keine Einschränkung für Zeitsegment	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis C] explode all trees	2031
#2	Hepatitis C or Chronic Hepatitis C or HCV or CHC:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4724
#3	#1 or #2	4724
#4	Sofosbuvir or "PSI-7977" or "GS-7977":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10
#5	#3 and #4	9
#6	#5 in Trials	7

Folgende bibliografische Literaturrecherchen wurden für Abschnitt 4.3.2.3.3 in Modul 4 durchgeführt :

Die Suche nach RCTs zu Sofosbuvir für Abschnitt 4.3.2.3.3 wurde mit dem analogen Suchstring wie in Abschnitt 4.3.1.1.2 durchgeführt. Die Ergebnisse der Suche wurden mit getrennt definierten Ein- und Ausschlusskriterien gefiltert.

Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche – weitere Untersuchungen (Recherche für Sofosbuvir-Therapie)

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	04.12.2013	
Zeitsegment	1974 to 2013 December 03	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	sofosbuvir.ti,ab	109
#2	exp sofosbuvir/	228
#3	GS-7977.mp.	91
#4	PSI-7977.mp.	127
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	348

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Pubmed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)	
Datum der Suche	04.12.2013	
Zeitsegment	Keine Einschränkung für Zeitsegment	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	sofosbuvir[supplementary concept]	28
#2	sofosbuvir	63
#3	GS-7977	32
#4	PSI 7977	34
#5	PSI7977	29
#6	PSI-7977	34
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	69

Datenbankname	The Cochrane Library	
Suchoberfläche	The Cochrane Library (http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html)	
Datum der Suche	04.12.2013	
Zeitsegment	Keine Einschränkung für Zeitsegment	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis C] explode all trees	2031
#2	Hepatitis C or Chronic Hepatitis C or HCV or CHC:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4724
#3	#1 or #2	4724
#4	Sofosbuvir or "PSI-7977" or "GS-7977":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10
#5	#3 and #4	9
#6	#5 in Trials	7

Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche – weitere Untersuchungen (historische Vergleiche) – Recherche für Triple-Therapie (PEG/RBV/PI)

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	13.11.2013	
Zeitsegment	1974 to 2013 December 03	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (# Wong 2006) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	exp Hepatitis C/	71472
#2	(Hepatitis C or Chronic Hepatitis C or HCV or CHC).ti,ab.	83717
#3	#1 or #2	99768
#4	exp Boceprevir/	1644
#5	(Boceprevir or Victrelis or Sch 503034 or Sch-503034 or Sch503034).ti,ab.	926
#6	394730-60-0.rn.	1233
#7	#4 or #5 or #6	1773
#8	exp Telaprevir/	2201
#9	(Telaprevir or Incivo or Incivek or VX 950 or VX-950 or VX950).ti,ab.	1266
#10	402957-28-2.rn.	1601
#11	#8 or #9 or #10	2306
#12	#7 or #11	2654
#13	exp peginterferon/	7005
#14	exp peginterferon alfa-2a/	6313
#15	exp peginterferon alfa-2b/	5149
#16	(Peginterferon\$ or Peg-IFN or PegIFN or peg-interferon\$ or (pegylat\$ adj3 interferon\$) or (polyethylene glycol adj3 interferon\$) or ViraferonPeg or Pegintron or Pegasys).ti,ab.	10897
#17	(198153-51-4 or 215647-85-1).rn.	8051
#18	#13 or #14 or #15 or #16 or #17	16951
#19	exp Ribavirin/	24285
#20	(Ribavirin or Copegus or Rebetol or RBV).ti,ab.	15101
#21	36791-04-5.rn.	20820
#22	#19 OR #20 OR #21	26337
#23	#12 and #18 and #22	1785
#24	random:.tw.	869721

#25	placebo:.mp.	326955
#26	double-blind:.tw.	148148
#27	#24 or #25 or #26	1081318
#28	#3 and #23 and #27	491
#29	..dedup #28	484

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Pubmed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)	
Datum der Suche	11.11.2013	
Zeitsegment	Keine Einschränkung für Zeitsegment	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE – sensitivity- and precision-maximizing	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	Hepatitis C[Mesh]	51152
#2	Hepatitis C[Tiab] OR Chronic Hepatitis C[Tiab] OR HCV[Tiab] OR CHC[Tiab]	59072
#3	#1 OR #2	66741
#4	"N-(3-amino-1-(cyclobutylmethyl)-2,3-dioxopropyl)-3-(2-(((1,1-dimethylethyl)amino)carbonyl)amino)-3,3-dimethyl-1-oxobutyl)-6,6-dimethyl-3-azabicyclo(3.1.0)hexan-2-carboxamide" [Supplementary Concept] OR Boceprevir[Substance name] OR Boceprevir[Tiab] OR Victrelis[Tiab] OR Sch 503034[Tiab]OR Sch-503034[Tiab] OR Sch503034[Tiab] OR 394730-60-0[rn]	527
#5	Telaprevir [Supplementary Concept] OR Telaprevir [Substance name] OR Telaprevir[Tiab] OR Incivo[Tiab] OR Incivek[Tiab] OR VX 950[Tiab] OR VX-950[Tiab]OR VX950[Tiab] OR 402957-28-2[rn]	685
#6	#4 OR #5	798
#7	peginterferon alfa-2b [Supplementary Concept] OR peginterferon alfa-2a [Supplementary Concept]	3890
#8	Peginterferon*[Tiab] OR Peg-IFN[Tiab] OR PegIFN[Tiab] OR peg-interferon*[Tiab] OR (pegylat*[Tiab] AND interferon*[Tiab]) OR (polyethylene glycol[Tiab] AND interferon*[Tiab]) OR Viraferon-Peg[Tiab] OR Pegintron[Tiab] OR Pegasys[Tiab] OR 198153-51-4[rn] OR 215647-85-1[rn]	6306
#9	#7 OR #8	7036
#10	Ribavirin[Mesh] OR ribavirin[Supplementary Concept]	7959
#11	Ribavirin[Tiab] OR Copegus[Tiab] OR Rebetol[Tiab] OR RBV[Tiab]	9474
#12	36791-04-5[rn]	7959
#13	#10 OR #11 OR #12	11419
#14	#6 AND #9 AND #13	445
#15	randomized controlled trial [pt]	353617
#16	controlled clinical trial [pt]	86380
#17	randomized [tiab]	300475
#18	placebo [tiab]	152716

#19	Clinical Trials as Topic [Mesh: noexp]	165120
#20	randomly [tiab]	204432
#21	trial [ti]	119836
#22	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	872899
#23	animals [Mesh] NOT humans [Mesh]	3831633
#24	#22 NOT #23	806554
#25	#3 AND #14 AND #24	99

Datenbankname	The Cochrane Library	
Suchoberfläche	The Cochrane Library (http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html)	
Datum der Suche	14.11.2013	
Zeitsegment	Keine Einschränkung für Zeitsegment	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis C] explode all trees	2030
#2	Hepatitis C or Chronic Hepatitis C or HCV or CHC:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4722
#3	#1 or #2	4722
#4	Boceprevir:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	53
#5	Boceprevir or Victrelis or Sch 503034 or Sch-503034 or Sch503034 or 394730-60-0:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	56
#6	Telaprevir:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	80
#7	Telaprevir or Incivo or Incivek or VX 950 or VX-950 or VX950 or 402957-28-2:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	83
#8	#5 or #7	128
#9	Peginterferon* or Peg-IFN or PegIFN or peg-interferon* or (pegylat* and interferon*) or (polyethylene glycol and interferon*) or ViraferonPeg or Pegintron or Pegasys or 198153-51-4 or 215647-85-1:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1594
#10	Ribavirin or Copegus or Rebetol or RBV or 36791-04-5:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2096
#11	#8 and #9 and #10	86
#12	#3 and #11	74
#13	#12 in Trials	73

Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche – weitere Untersuchungen (historische Vergleiche) – Recherche für duale Therapie (PEG/RBV)

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.11.2013	
Zeitsegment	1974 to 2013 December 03	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (# Wong 2006) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	exp Hepatitis C/	71572
#2	(Hepatitis C or Chronic Hepatitis C or HCV or CHC).ti,ab.	83802
#3	#1 or #2	99885
#4	exp peginterferon/ or exp peginterferon alfa-2a/ or exp peginterferon alfa-2b/	14287
#5	(Peginterferon\$ or Peg-IFN or PegIFN or peg-interferon\$ or (pegylat\$ adj3 interferon\$) or (polyethylene glycol adj3 interferon\$) or ViraferonPeg or Pegintron or Pegasys).ti,ab.	10912
#6	(198153-51-4 or 215647-85-1).rn.	8064
#7	#4 or #5 or #6	16977
#8	exp Ribavirin/	24318
#9	(Ribavirin or Copegus or Rebetol or RBV).ti,ab.	15118
#10	36791-04-5.rn.	20853
#11	#8 OR #9 OR #10	26371
#12	#7 and #11	12823
#13	random:.tw.	870161
#14	placebo:.mp.	327130
#15	double-blind:.tw.	148198
#16	#13 or #14 or #15	1081866
#17	#3 and #12 and #16	2044

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Pubmed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)	
Datum der Suche	15.11.2013	
Zeitsegment	Keine Einschränkung für Zeitsegment	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE – sensitivity- and precision-maximizing	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	Hepatitis C[Mesh]	51190
#2	Hepatitis C[Tiab] OR Chronic Hepatitis C[Tiab] OR HCV[Tiab] OR CHC[Tiab]	59126
#3	#1 OR #2	66979
#4	peginterferon alfa-2b [Supplementary Concept] OR peginterferon alfa-2a [Supplementary Concept]	3892
#5	Peginterferon*[Tiab] OR Peg-IFN[Tiab] OR PegIFN[Tiab] OR peg-interferon*[Tiab] OR (pegylat*[Tiab] AND interferon*[Tiab]) OR (polyethylene glycol[Tiab] AND interferon*[Tiab]) OR Viraferon-Peg[Tiab] OR Pegintron[Tiab] OR Pegasys[Tiab] OR 198153-51-4[rn] OR 215647-85-1[rn]	6314
#6	#4 OR #5	7044
#7	Ribavirin[Mesh] OR ribavirin[Supplementary Concept]	7965
#8	Ribavirin[Tiab] OR Copegus[Tiab] OR Rebetol[Tiab] OR RBV[Tiab]	9488
#9	36791-04-5[rn]	7965
#10	#7 OR #8 OR #9	11434
#11	#6 AND #10	5318
#12	randomized controlled trial [pt]	353850
#13	controlled clinical trial [pt]	86389
#14	randomized [tiab]	300823
#15	placebo [tiab]	152824
#16	Clinical Trials as Topic [Mesh: noexp]	165179
#17	randomly [tiab]	204639
#18	trial [ti]	19993
#19	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	873615
#20	animals [Mesh] NOT humans [Mesh]	3833027
#21	#19 NOT #20	807207
#22	#3 AND #11 AND #21	976

Datenbankname	The Cochrane Library	
Suchoberfläche	The Cochrane Library (http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html)	
Datum der Suche	15.11.2013	
Zeitsegment	Keine Einschränkung für Zeitsegment	
Suchfilter	Kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	MeSH descriptor: [Hepatitis C] explode all trees	2030
#2	Hepatitis C or Chronic Hepatitis C or HCV or CHC:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6213
#3	#1 or #2	6213
#4	Peginterferon* or Peg-IFN or PegIFN or peg-interferon* or (pegylat* and interferon*) or (polyethylene glycol and interferon*) or ViraferonPeg or Pegintron or Pegasys or 198153-51-4 or 215647-85-1:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1693
#5	Ribavirin or Copegus or Rebetol or RBV or 36791-04- 5:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2181
#6	#4 and #5	1227
#7	#3 and #6	1172
#8	#7 in Trials	1024

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Folgende Studienregisterrecherchen wurden für Abschnitt 4.3.1.1.3 des Moduls 4 durchgeführt.

Suchstrategien – Suche in Studienregistern – RCT (Recherche für Sofosbuvir-Therapie)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	04.12.2013
Suchstrategie	Conditions: Hepatitis C Interventions: Sofosbuvir OR PSI-7977 OR GS-7977
Treffer	41

Studienregister	WHO - International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	04.12.2013
Suchstrategie	Condition: Hepatitis C Intervention: Sofosbuvir OR PSI-7977 OR GS-7977 Recruitment status: All
Treffer	79 Einträge für 41 Studien

Folgende Studienregisterrecherchen wurden für Abschnitt 4.3.2.3.4 des Moduls 4 durchgeführt.

Suchstrategien – Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen (Recherche für Sofosbuvir-Therapie)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	04.12.2013
Suchstrategie	Conditions: Hepatitis C Interventions: Sofosbuvir OR PSI-7977 OR GS-7977
Treffer	41

Studienregister	WHO - International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	04.12.2013
Suchstrategie	Condition: Hepatitis C Intervention: Sofosbuvir OR PSI-7977 OR GS-7977 Recruitment status: All
Treffer	79 Einträge für 41 Studien

Suchstrategien – Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen (historische Vergleiche) – Recherche für Triple-Therapie (PEG/RBV/PI)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	25.11.2013
Suchstrategie	Conditions: Hepatitis C Interventions: (Boceprevir AND Ribavirin) OR (Telaprevir AND Ribavirin)
Treffer	97

Studienregister	WHO - International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	25.11.2013
Suchstrategie	Condition: Hepatitis C

	Intervention: Boceprevir AND Peginterfer* AND Ribavirin Recruitment status: All
Treffer	81 Einträge für 20 Studien
Suchstrategie	Condition: Hepatitis C Intervention: Telaprevir AND Peginterfer* AND Ribavirin Recruitment status: All
Treffer	139 Einträge für 43 Studien

Suchstrategien – Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen (historische Vergleiche) – Recherche für duale Therapie (PEG/RBV)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	15.10.2013
Suchstrategie	Conditions: Hepatitis C Interventions: peginterferon AND ribavirin
Treffer	495

Studienregister	WHO - International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	15.10.2013
Suchstrategie	Condition: Hepatitis C Intervention: peginterfer* AND ribavirin Recruitment status: All
Treffer	714 Einträge für 307 Studien

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.

In Modul 4 sind vier bibliografische Literaturrecherchen durchgeführt:

- Recherche für Sofosbuvir-Therapie in Abschnitt 4.3.1.1.2
- Recherche für Sofosbuvir-Therapie in Abschnitt 4.3.2.3.3
- Recherche für Triple-Therapie (PEG/RBV/PI) in Abschnitt 4.3.2.3.3
- Recherche für Dual-Therapie (PEG/RBV) in Abschnitt 4.3.2.3.3

Tabelle 4-224 (Anhang) Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Recherche für Sofosbuvir-Therapie – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ausschlussgrund
GANE, E. J., STEDMAN, C. A., HYLAND, R. H., DING, X., SVAROVSKAIA, E., SYMONDS, W. T., HINDES, R. G. & BERREY, M. M. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. <i>New England Journal of Medicine</i> , 368, 03.	A5 Studientypen
HASSANEIN, T., LAWITZ, E., CRESPO, I., DAVIS, M., DEMICCO, M. P., NELSON, D. R., BERNSTEIN, D. E., AFDHAL, N., JACOBSON, I. M., VIERLING, J. M., GORDON, S. C., ANDERSON, J., HYLAND, R. H., HINDES, R., SYMONDS, W. T., ALBANIS, E., ARORA, S. & KOWDLEY, K. V. Once daily sofosbuvir (GS-7977) plus PEG/RBV: High early response rates are maintained during post-treatment follow-up in treatment-naïve patients with HCV genotype 1, 4, and 6 infection in the ATOMIC study. <i>Hepatology.Conference: 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting 2012 Boston, MA United States.Conference Start: 20121109 Conference End: 20121113.Conference Publication: (var.pagings)</i> , 56, October.	A7 Publikationstyp
JACOBSON, I., YOSHIDA, E. M., SULKOWSKI, M., NELSON, D. R., SVAROVSKAIA, E., AN, D., MCNALLY, J., BRAINARD, D. M., SYMONDS, W. T., MCHUTCHISON, J. G., PIANKO, S. & KOWDLEY, K. V. Treatment with sofosbuvir + ribavirin for 12 weeks achieves SVR12 of 78% in GT2/3 interferon-ineligible, -intolerant, or -unwilling patients: Results of the phase 3 positron trial. <i>Journal of Hepatology.Conference: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, International Liver Congress 2013 Amsterdam Netherlands.Conference Start: 20130424 Conference End: 20130428.Conference Publication: (var.pagin)</i> , 58, April.	A7 Publikationstyp
KOWDLEY, K. V., LAWITZ, E., CRESPO, I., HASSANEIN, T., DAVIS, M. N., DEMICCO, M., BERNSTEIN, D. E., AFDHAL, N., VIERLING, J. M., GORDON, S. C., ANDERSON, J. K., HYLAND, R. H., DVORY-SOBOL, H., AN, D., HINDES, R. G., ALBANIS, E., SYMONDS, W. T., MICHELLE, B. M., NELSON, D. R. & JACOBSON, I. M. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): An open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. <i>The Lancet</i> , 381, 2013.	A5 Studientypen
LALEZARI, J. P., NELSON, D. R., HYLAND, R. H., LIN, M., ROSSI, S. J., SYMONDS, W. T., RODRIGUEZ-TORRES, M. & LAWITZ, E. J. Once daily sofosbuvir plus ribavirin for 12 and 24 weeks in treatment-naïve patients with HCV infection: The quantum study. <i>Journal of Hepatology.Conference: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, International Liver Congress 2013 Amsterdam Netherlands.Conference Start: 20130424 Conference End: 20130428.Conference Publication: (var.pagin)</i> , 58, April.	A7 Publikationstyp
LAWITZ, E., GHALIB, R., RODRIGUEZ-TORRES, M., YOUNOSSI, Z. M., CORREGIDOR, A., JACOBSON, I. M., CALLEWAERT, K., SYMONDS, W. T., PICCHIO, G. & LINDSAY, K. SVR4 results of a once daily regimen of simeprevir (TMC435) plus sofosbuvir (GS-7977) with or without ribavirin (RBV) in HCV GT 1 null responders. <i>Gastroenterology.Conference: Digestive Disease Week 2013, DDW 2013 Orlando, FL United States.Conference Start: 20130518 Conference End: 20130521.Conference Publication: (var.pagings)</i> , 144, May.	A7 Publikationstyp
LAWITZ, E., LALEZARI, J. P., HASSANEIN, T., KOWDLEY, K. V., POORDAD, F. F., SHEIKH, A. M., AFDHAL, N. H., BERNSTEIN, D. E., DEJESUS, E., FREILICH, B., NELSON, D. R., DIETERICH, D. T., JACOBSON, I. M., JENSEN,	A3 Vergleichstherapie

D., ABRAMS, G. A., DARLING, J. M., RODRIGUEZ-TORRES, M., REDDY, K. R., SULKOWSKI, M. S., BZOWEJ, N. H., HYLAND, R. H., MO, H., LIN, M., MADER, M., HINDES, R., ALBANIS, E., SYMONDS, W. T., BERREY, M. M. & MUIR, A. Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naïve patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C infection: A randomised, double-blind, phase 2 trial. <i>The Lancet Infectious Diseases</i> , 13, May.	
LAWITZ, E., POORDAD, F. F., PANG, P. S., HYLAND, R. H., DING, X., MO, H., SYMONDS, W. T., MCHUTCHISON, J. G. & MEMBRENO, F. E. 2013. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. <i>Lancet</i> .	A2 Intervention
LAWITZ, E., WYLES, D., DAVIS, M., RODRIGUEZ-TORRES, M., REDDY, K. R., KOWDLEY, K. V., SVAROVSKAIA, E., JIANG, D., MCNALLY, J., BRAINARD, D. M., SYMONDS, W. T., MCHUTCHISON, J. G., NYBERG, L. & YOUNOSSI, Z. Sofosbuvir + peginterferon + ribavirin for 12 weeks achieves 90% SVR12 in genotype 1, 4, 5, or 6 HCV infected patients: The neutrino study. <i>Journal of Hepatology.Conference: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, International Liver Congress 2013 Amsterdam Netherlands.Conference Start: 20130424 Conference End: 20130428.Conference Publication: (var.pagin, 58, April.</i>	A7 Publikationstyp
MEISSNER, E. G., BON, D., OSINUSI, A., TANG, W., HERRMANN, E., MCHUTCHISON, J., SYMONDS, W., MASUR, H., O'BRIEN, T. R., PROKUNINA-OLSSON, L. & KOTTILIL, S. Inverse changes in hepatic expression of interferon lambda and alpha and IFNL4 genotype are associated with treatment response in sofosbuvir/ribavirin treated HCV genotype-1 subjects. <i>Journal of Hepatology.Conference: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, International Liver Congress 2013 Amsterdam Netherlands.Conference Start: 20130424 Conference End: 20130428.Conference Publication: (var.pagin, 58, April.</i>	A7 Publikationstyp
OSINUSI, A., HEYTENS, L., LEE, Y. J., BON, D., SHIVAKUMAR, B., NELSON, A., MEISSNER, E. G., KOHLI, A., BARRETT, L., PROSCHAN, M., SILK, R., KWAN, R., HERRMANN, E., SNELLER, M., TEFERI, G., TALWANI, R., SYMONDS, W. T., POLIS, M. A., MASUR, H., MCHUTCHISON, J. G., FAUCI, A. S. & KOTTILIL, S. High efficacy of GS-7977 in combination with low or full dose ribavirin for 24 weeks in difficult to treat HCV infected genotype 1 patients: Interim analysis from the SPARE trial. <i>Hepatology.Conference: 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting 2012 Boston, MA United States.Conference Start: 20121109 Conference End: 20121113.Conference Publication: (var.pagings), 56, December.</i>	A7 Publikationstyp
OSINUSI, A., MEISSNER, E. G., LEE, Y. J., BON, D., HEYTENS, L., NELSON, A., SNELLER, M., KOHLI, A., BARRETT, L., PROSCHAN, M., HERRMANN, E., SHIVAKUMAR, B., GU, W., KWAN, R., TEFERI, G., TALWANI, R., SILK, R., KOTB, C., WROBLEWSKI, S., FISHBEIN, D., DEWAR, R., HIGHBARGER, H., ZHANG, X., KLEINER, D., WOOD, B. J., CHAVEZ, J., SYMONDS, W. T., SUBRAMANIAN, M., MCHUTCHISON, J., POLIS, M. A., FAUCI, A. S., MASUR, H. & KOTTILIL, S. 2013. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. <i>JAMA</i> , 310, 804-811.	A5 Studientypen
RODRIGUEZ-TORRES, M., LAWITZ, E., KOWDLEY, K. V., NELSON, D. R., DEJESUS, E., MCHUTCHISON, J. G., CORNPROPST, M. T., MADER, M., ALBANIS, E., JIANG, D., HEBNER, C. M., SYMONDS, W. T., BERREY, M. M. & LALEZARI, J. Sofosbuvir (GS-7977) plus peginterferon/ribavirin in treatment-naïve patients with HCV genotype 1: A randomized, 28-day, dose-ranging trial.	A2 Intervention

<i>Journal of Hepatology</i> , 58, April.	
SULKOWSKI, M. S., GARDINER, D. F., RODRIGUEZ-TORRES, M., REDDY, K. R., HASSANEIN, T., JACOBSON, I. M., LAWITZ, E., LOK, A. S., HINE-STROSA, F., THULUVATH, P. J., SCHWARTZ, H., NELSON, D. R., ELEY, T., WIND-ROTOLO, M., HUANG, S. P., GAO, M., MCPHEE, F., SHERMAN, D., HINDES, R., SYMONDS, W. T., PASQUINELLI, C. & GRASELA, D. M. High rate of sustained virologic response with the all-oral combination of daclatasvir (NS5A inhibitor) plus sofosbuvir (nucleotide NS5B inhibitor), with or without ribavirin, in treatment-naïve patients chronically infected with HCV genotype 1, 2, or 3. <i>Hepatology.Conference: 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting 2012 Boston, MA United States.Conference Start: 20121109 Conference End: 20121113.Conference Publication: (var.pagings)</i> , 56, December.	A7 Publikationstyp

Tabelle 4-225 (Anhang) Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – Weitere Untersuchungen – Recherche für Sofosbuvir-Therapie

Studie	Ausschlussgrund
HASSANEIN, T., LAWITZ, E., CRESPO, I., DAVIS, M., DEMICCO, M. P., NELSON, D. R., BERNSTEIN, D. E., AFDHAL, N., JACOBSON, I. M., VIERLING, J. M., GORDON, S. C., ANDERSON, J., HYLAND, R. H., HINDES, R., SYMONDS, W. T., ALBANIS, E., ARORA, S. & KOWDLEY, K. V. Once daily sofosbuvir (GS-7977) plus PEG/RBV: High early response rates are maintained during post-treatment follow-up in treatment-naïve patients with HCV genotype 1, 4, and 6 infection in the ATOMIC study. <i>Hepatology.Conference: 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting 2012 Boston, MA United States.Conference Start: 20121109 Conference End: 20121113.Conference Publication: (var.pagings)</i> , 56, October.	A7 Publikationstyp
JACOBSON, I., YOSHIDA, E. M., SULKOWSKI, M., NELSON, D. R., SVA-ROVSKAIA, E., AN, D., MCNALLY, J., BRAINARD, D. M., SYMONDS, W. T., MCHUTCHISON, J. G., PIANKO, S. & KOWDLEY, K. V. Treatment with sofosbuvir + ribavirin for 12 weeks achieves SVR12 of 78% in GT2/3 interferon-ineligible, -intolerant, or -unwilling patients: Results of the phase 3 positron trial. <i>Journal of Hepatology.Conference: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, International Liver Congress 2013 Amsterdam Netherlands.Conference Start: 20130424 Conference End: 20130428.Conference Publication: (var.pagin)</i> , 58, April.	A7 Publikationstyp
JACOBSON, I. M., GORDON, S. C., KOWDLEY, K. V., YOSHIDA, E. M., RODRIGUEZ-TORRES, M., SULKOWSKI, M. S., SHIFFMAN, M. L., LAWITZ, E., EVERSON, G., BENNETT, M., SCHIFF, E., AL-ASSI, M. T., SUBRAMANIAN, G. M., AN, D., LIN, M., MCNALLY, J., BRAINARD, D., SYMONDS, W. T., MCHUTCHISON, J. G., PATEL, K., FELD, J., PIANKO, S. & NELSON, D. R. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. <i>New England Journal of Medicine</i> , 368, 16.	A5 Studientypen
LALEZARI, J. P., NELSON, D. R., HYLAND, R. H., LIN, M., ROSSI, S. J., SYMONDS, W. T., RODRIGUEZ-TORRES, M. & LAWITZ, E. J. Once daily sofosbuvir plus ribavirin for 12 and 24 weeks in treatment-naïve patients with HCV infection: The quantum study. <i>Journal of Hepatology.Conference: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, International Liver Congress 2013 Amsterdam Netherlands.Conference Start: 20130424 Conference End: 20130428.Conference Publication: (var.pagin)</i> , 58, April.	A7 Publikationstyp
LAWITZ, E., GHALIB, R., RODRIGUEZ-TORRES, M., YOUNOSSI, Z. M., CORREGIDOR, A., JACOBSON, I. M., CALLEWAERT, K., SYMONDS, W. T.,	A7 Publikationstyp

PICCHIO, G. & LINDSAY, K. SVR4 results of a once daily regimen of simeprevir (TMC435) plus sofosbuvir (GS-7977) with or without ribavirin (RBV) in HCV GT 1 null responders. <i>Gastroenterology.Conference: Digestive Disease Week 2013, DDW 2013 Orlando, FL United States.Conference Start: 20130518 Conference End: 20130521.Conference Publication: (var.pagings), 144, May.</i>	
LAWITZ, E., MANGIA, A., WYLES, D., RODRIGUEZ-TORRES, M., HASSANEIN, T., GORDON, S. C., SCHULTZ, M., DAVIS, M. N., KAYALI, Z., REDDY, K. R., JACOBSON, I. M., KOWDLEY, K. V., NYBERG, L., SUBRAMANIAN, G. M., HYLAND, R. H., ARTERBURN, S., JIANG, D., MCNALLY, J., BRAINARD, D., SYMONDS, W. T., MCHUTCHISON, J. G., SHEIKH, A. M., YOUNOSSI, Z. & GANE, E. J. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. <i>New England Journal of Medicine</i> , 368, 16.	A5 Studientypen
LAWITZ, E., POORDAD, F. F., PANG, P. S., HYLAND, R. H., DING, X., MO, H., SYMONDS, W. T., MCHUTCHISON, J. G. & MEMBRENO, F. E. 2013. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naive and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. <i>Lancet</i> .	A2 Intervention
LAWITZ, E., WYLES, D., DAVIS, M., RODRIGUEZ-TORRES, M., REDDY, K. R., KOWDLEY, K. V., SVAROVSKAIA, E., JIANG, D., MCNALLY, J., BRAINARD, D. M., SYMONDS, W. T., MCHUTCHISON, J. G., NYBERG, L. & YOUNOSSI, Z. Sofosbuvir + peginterferon + ribavirin for 12 weeks achieves 90% SVR12 in genotype 1, 4, 5, or 6 HCV infected patients: The neutrino study. <i>Journal of Hepatology.Conference: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, International Liver Congress 2013 Amsterdam Netherlands.Conference Start: 20130424 Conference End: 20130428.Conference Publication: (var.pagin, 58, April.</i>	A7 Publikationstyp
MEISSNER, E. G., BON, D., OSINUSI, A., TANG, W., HERRMANN, E., MCHUTCHISON, J., SYMONDS, W., MASUR, H., O'BRIEN, T. R., PROKUNINA-OLSSON, L. & KOTILIL, S. Inverse changes in hepatic expression of interferon lambda and alpha and IFNL4 genotype are associated with treatment response in sofosbuvir/ribavirin treated HCV genotype-1 subjects. <i>Journal of Hepatology.Conference: 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, International Liver Congress 2013 Amsterdam Netherlands.Conference Start: 20130424 Conference End: 20130428.Conference Publication: (var.pagin, 58, April.</i>	A7 Publikationstyp
OSINUSI, A., HEYTENS, L., LEE, Y. J., BON, D., SHIVAKUMAR, B., NELSON, A., MEISSNER, E. G., KOHLI, A., BARRETT, L., PROSCHAN, M., SILK, R., KWAN, R., HERRMANN, E., SNELLER, M., TEFERI, G., TALWANI, R., SYMONDS, W. T., POLIS, M. A., MASUR, H., MCHUTCHISON, J. G., FAUCI, A. S. & KOTILIL, S. High efficacy of GS-7977 in combination with low or full dose ribavirin for 24 weeks in difficult to treat HCV infected genotype 1 patients: Interim analysis from the SPARE trial. <i>Hepatology.Conference: 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting 2012 Boston, MA United States.Conference Start: 20121109 Conference End: 20121113.Conference Publication: (var.pagings), 56, December.</i>	A7 Publikationstyp
RODRIGUEZ-TORRES, M., LAWITZ, E., KOWDLEY, K. V., NELSON, D. R., DEJESUS, E., MCHUTCHISON, J. G., CORNPROPST, M. T., MADER, M., ALBANIS, E., JIANG, D., HEBNER, C. M., SYMONDS, W. T., BERREY, M. M. & LALEZARI, J. Sofosbuvir (GS-7977) plus peginterferon/ribavirin in treatment-naive patients with HCV genotype 1: A randomized, 28-day, dose-ranging trial. <i>Journal of Hepatology</i> , 58, April.	A2 Intervention
SULKOWSKI, M. S., GARDINER, D. F., RODRIGUEZ-TORRES, M., REDDY, K. R., HASSANEIN, T., JACOBSON, I. M., LAWITZ, E., LOK, A. S., HINESTROSA, F., THULUVATH, P. J., SCHWARTZ, H., NELSON, D. R., ELEY, T.,	A7 Publikationstyp

WIND-ROTOLO, M., HUANG, S. P., GAO, M., MCPHEE, F., SHERMAN, D., HINDES, R., SYMONDS, W. T., PASQUINELLI, C. & GRASELA, D. M. High rate of sustained virologic response with the all- oral combination of daclatasvir (NS5A inhibitor) plus sofosbuvir (nucleotide NS5B inhibitor), with or without ribavirin, in treatment-naïve patients chronically infected with HCV genotype 1, 2, or 3. <i>Hepatology.Conference: 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting 2012 Boston, MA United States.Conference Start: 20121109 Conference End: 20121113.Conference Publication: (var.pagings), 56, December.</i>	

Tabelle 4-226 (Anhang) Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – weitere Untersuchungen (historische Vergleiche) – Recherche für Triple-Therapie (PEG/RBV/PI)

Studie	Ausschlussgrund
2012. Boceprevir plus peginterferon/ribavirin for the treatment of HCV/HIV co-infected patients: End-of-treatment (week 48) interim results [Online]. United States: Gastro-Hep Communications, Inc. (611 Broadway, Suite 310, New York NY 10012, United States).	A5 Studientypen
BACON, B. R., GORDON, S. C., LAWITZ, E., MARCELLIN, P., VIERLING, J. M., ZEUZEM, S., POORDAD, F., GOODMAN, Z. D., SINGS, H. L., BOPARAI, N., BURROUGHS, M., BRASS, C. A., ALBRECHT, J. K. & ESTEBAN, R. 2011. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection [Online].	A1 Patientenpopulation
BRUNO, S., VIERLING, J. M., ESTEBAN, R., NYBERG, L. M., TANNO, H., GOODMAN, Z., POORDAD, F., BACON, B., GOTTESDIENER, K., PEDICONE, L. D., ALBRECHT, J. K., BRASS, C. A., THOMPSON, S. & BURROUGHS, M. H. 2013. Efficacy and safety of boceprevir plus peginterferon-ribavirin in patients with HCV G1 infection and advanced fibrosis/cirrhosis. <i>J Hepatol</i> , 58, 479-87.	A5 Studientypen
CHARLTON, M. 2011. Boceprevir (Victrelis) for HCV: V is for victory and very complex [Online]. United States: John Wiley and Sons Inc. (P.O.Box 18667, Newark NJ 07191-8667, United States).	A5 Studientypen
DE MEYER, S., DIERYNCK, I., GHYS, A., BEUMONT, M., DAEMS, B., VAN BAELEN, B., SULLIVAN, J. C., BARTELS, D. J., KIEFFER, T. L., ZEUZEM, S. & PICCHIO, G. 2012. Characterization of telaprevir treatment outcomes and resistance in patients with prior treatment failure: results from the REALIZE trial. <i>Hepatology</i> , 56, 2106-15.	A1 Patientenpopulation
FLAMM, S. L., LAWITZ, E., JACOBSON, I., BOURLIERE, M., HEZODE, C., VIERLING, J. M., BACON, B. R., NIEDERAU, C., SHERMAN, M., GOTETI, V., SINGS, H. L., BARNARD, R. O., HOWE, J. A., PEDICONE, L. D., BURROUGHS, M. H., BRASS, C. A., ALBRECHT, J. K. & POORDAD, F. 2013. Boceprevir with peginterferon alfa-2a-ribavirin is effective for previously treated chronic hepatitis C genotype 1 infection. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> , 11, 81-87 e4; quiz e5.	A1 Patientenpopulation
HEZODE, C., FORESTIER, N., DUSHEIKO, G., FERENCI, P., POL, S., GOESER, T., BRONOWICKI, J. P., BOURLIERE, M., GHARAKHANIAN, S., BENGTTSSON, L., MCNAIR, L., GEORGE, S., KIEFFER, T., KWONG, A., KAUFFMAN, R. S., ALAM, J., PAWLOTSKY, J. M. & ZEUZEM, S. 2009. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. <i>N Engl J Med</i> , 360, 1839-50.	A2 Intervention
KUMADA, H., TOYOTA, J., OKANOUE, T., CHAYAMA, K., TSUBOUCHI, H.	A2 Intervention

& HAYASHI, N. 2012. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. J Hepatol, 56, 78-84.	
KWO, P. Y., LAWITZ, E. J., MCCONE, J., SCHIFF, E. R., VIERLING, J. M., POUND, D., DAVIS, M. N., GALATI, J. S., GORDON, S. C., RAVENDHRAN, N., ROSSARO, L., ANDERSON, F. H., JACOBSON, I. M., RUBIN, R., KOURY, K., PEDICONE, L. D., BRASS, C. A., CHAUDHRI, E. & ALBRECHT, J. K. 2010. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. Lancet, 376, 705-16.	A2 Intervention
MCHUTCHISON, J. G., EVERSON, G. T., GORDON, S. C., JACOBSON, I. M., SULKOWSKI, M., KAUFFMAN, R., MCNAIR, L., ALAM, J. & MUIR, A. J. 2009. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med, 360, 1827-38.	A2 Intervention
MCHUTCHISON, J. G., MANNS, M. P., MUIR, A. J., TERRAULT, N. A., JACOBSON, I. M., AFDHAL, N. H., HEATHCOTE, E. J., ZEUZEM, S., REESINK, H. W., GARG, J., BSHARAT, M., GEORGE, S., KAUFFMAN, R. S., ADDA, N. & DI BISCEGLIE, A. M. 2010. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. N Engl J Med, 362, 1292-303.	A1 Patientenpopulation
OGERT, R. A., HOWE, J. A., VIERLING, J. M., KWO, P. Y., LAWITZ, E. J., MCCONE, J., SCHIFF, E. R., POUND, D., DAVIS, M. N., GORDON, S. C., RAVENDHRAN, N., ROSSARO, L., JACOBSON, I. M., RALSTON, R., CHAUDHRI, E., QIU, P., PEDICONE, L. D., BRASS, C. A., ALBRECHT, J. K., BARNARD, R. J., HAZUDA, D. J. & HOWE, A. Y. 2013. Resistance-associated amino acid variants associated with boceprevir plus pegylated interferon-alpha2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis C in the SPRINT-1 trial. Antivir Ther, 18, 387-97.	A4 Patientenrelevante Endpunkte
POORDAD, F., MCCONE, J., JR., BACON, B. R., BRUNO, S., MANNS, M. P., SULKOWSKI, M. S., JACOBSON, I. M., REDDY, K. R., GOODMAN, Z. D., BOPARAI, N., DINUBILE, M. J., SNIUKIENE, V., BRASS, C. A., ALBRECHT, J. K. & BRONOWICKI, J. P. 2011. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med, 364, 1195-206.	A2 Intervention
SHERMAN, K. E., FLAMM, S. L., AFDHAL, N. H., NELSON, D. R., SULKOWSKI, M. S., EVERSON, G. T., FRIED, M. W., ADLER, M., REESINK, H. W., MARTIN, M., SANKOH, A. J., ADDA, N., KAUFFMAN, R. S., GEORGE, S., WRIGHT, C. I. & POORDAD, F. 2011. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. N Engl J Med, 365, 1014-24.	A2 Intervention
SULKOWSKI, M., POL, S., MALLOLAS, J., FAINBOIM, H., COOPER, C., SLIM, J., RIVERO, A., MAK, C., THOMPSON, S., HOWE, A. Y., WENNING, L., SKLAR, P., WAHL, J. & GREAVES, W. 2013a. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. Lancet Infect Dis, 13, 597-605.	A1 Patientenpopulation
SULKOWSKI, M. S., POORDAD, F., MANNS, M. P., BRONOWICKI, J. P., RAJENDER REDDY, K., HARRISON, S. A., AFDHAL, N. H., SINGS, H. L., PEDICONE, L. D., KOURY, K. J., SNIUKIENE, V., BURROUGHS, M. H., ALBRECHT, J. K., BRASS, C. A. & JACOBSON, I. M. 2013b. Anemia during treatment with peginterferon Alfa-2b/ribavirin and boceprevir: Analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial. Hepatology, 57, 974-84.	A1 Patientenpopulation
SULKOWSKI, M. S., SHERMAN, K. E., DIETERICH, D. T., BSHARAT, M., MAHNKE, L., ROCKSTROH, J. K., GHARAKHANIAN, S., MCCALLISTER, S., HENSHAW, J., GIRARD, P. M., ADIWIJAYA, B., GARG, V., RUBIN, R. A.,	A5 Studientypen

ADDA, N. & SORIANO, V. 2013c. Combination Therapy With Telaprevir for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection in Patients With HIV: A Randomized Trial. Ann Intern Med.	
ZEUZEM, S., ANDREONE, P., POL, S., LAWITZ, E., DIAGO, M., ROBERTS, S., FOCACCIA, R., YOUNOSSI, Z., FOSTER, G. R., HORBAN, A., FERENCI, P., NEVENS, F., MULLHAUPT, B., POCKROS, P., TERG, R., SHOUVAL, D., VAN HOEK, B., WEILAND, O., VAN HEESWIJK, R., DE MEYER, S., LUO, D., BOOGAERTS, G., POLO, R., PICCHIO, G. & BEUMONT, M. 2011. Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med, 364, 2417-28.	A1 Patientenpopulation

Tabelle 4-227 (Anhang) Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund – weitere Untersuchungen (historische Vergleiche) – Recherche für duale Therapie (PEG/RBV)

Studie	Ausschlussgrund
Abergel A, Hezode C, Leroy V, Barange K, Bronowicki JP, Tran A, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C with severe fibrosis: a multicentre randomized controlled trial comparing two doses of peginterferon alpha-2b. Journal of viral hepatitis. 2006;13:811-20.	A2 Intervention
Abu-Mouch S, Fireman Z, Jarchovsky J, Zeina AR, Assy N. Vitamin D supplementation improves sustained virologic response in chronic hepatitis C (genotype 1)-naive patients. World JGastroenterol. 2011;17(47):5184-90.	A1 Patientenpopulation
Andriulli A, Cursaro C, Cozzolongo R, Iacobellis A, Valvano MR, Mangia A, et al. Early discontinuation of ribavirin in HCV-2 and HCV-3 patients responding to Peg-interferon alpha-2a and ribavirin. J Viral Hepat. 2009;16(1):28-35.	A2 Intervention
Angeli E, Mainini A, Cargnel A, Uberti FC, Orani A, Carbone R, et al. Predictability of sustained virological response to pegylated interferon alpha-2b Plus ribavirin therapy by week-8 viral response in HIV-positive patients with chronic hepatitis C virus infection. CurrentHIVresearch. 2009;7:447-55.	A1 Patientenpopulation
Angelico M, Petrolati A, Lionetti R, Lenci I, Burra P, Donato MF, et al. A randomized study on Peg-interferon alfa-2a with or without ribavirin in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. JHepatol. 2007;46(6):1009-17.	A1 Patientenpopulation
Angelico M, Koehler HB, Piccolo P, Angelico F, Gentile S, Francioso S, et al. Peginterferon alpha-2a and ribavirin versus peginterferon alpha-2a monotherapy in early virological responders and peginterferon alpha-2a and ribavirin versus peginterferon alpha-2a, ribavirin and amantadine triple therapy in early virological nonresponders: the SMIEC II trial in naïve patients with chronic hepatitis C. European journal of gastroenterology & hepatology. 2008;20:680-7.	A2 Intervention
Arora S, O'Brien C, Zeuzem S, Shiffman ML, Diago M, Tran A, et al. Treatment of chronic hepatitis C patients with persistently normal alanine aminotransferase levels with the combination of peginterferon alpha-2a (40 kDa) plus ribavirin: impact on health-related quality of life. Journal of gastroenterology and hepatology. 2006;21:406-12.	A2 Intervention
Ascione A, Luca M, Tartaglione MT, Lampasi F, Costanzo GG, Lanza AG, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. Gastroenterology. 2010;138:116-22.	A2 Intervention
Attallah AM, Shiha GE, Abdel Malak CA, Hagra HE, Abdel-Razik WS, Ismail H. Utility of a novel HCV-NS4 antigen detection immunoassay for monitoring treatment of HCV-infected individuals with pegylated interferon alpha-2a. Hepatology Research.28(2):February.	A2 Intervention

Bader T, Hughes LD, Fazili J, Frost B, Dunnam M, Gonterman A, et al. A randomized controlled trial adding fluvastatin to peginterferon and ribavirin for naive genotype 1 hepatitis C patients. <i>J Viral Hepat.</i> 2013;20(9):622-7.	A1 Patientenpopulation
Behler CM, Vittinghoff E, Lin F, Chung RT, Peters MG, Robbins GK, et al. Hematologic toxicity associated with interferon-based hepatitis C therapy in HIV type 1-coinfected subjects. <i>Clinical Infectious Diseases.</i> 44(10):15.	A4 Patientenrelevante Endpunkte
Belli LS, Volpes R, Graziadei I, Fagioli S, Starkel P, Burra P, et al. Antiviral therapy and fibrosis progression in patients with mild-moderate hepatitis C recurrence after liver transplantation. A randomized controlled study. <i>Dig Liver Dis.</i> 2012;44(7):603-9.	A1 Patientenpopulation
Benhamou Y, Moussalli J, Ratzu V, Lebray P, De BK, De MS, et al. Telaprevir Activity in Treatment-Naive Patients Infected Hepatitis C Virus Genotype 4: A Randomized Trial. <i>J Infect Dis.</i> 2013.	A1 Patientenpopulation
Berg T, Weich V, Teuber G, Klinker H, Moller B, Rasenack J, et al. Individualized treatment strategy according to early viral kinetics in hepatitis C virus type 1-infected patients. <i>Hepatology.</i> 2009;50(2):369-77.	A1 Patientenpopulation
Bergmann JF, Vrolijk JM, Schaar P, Vroom B, Hoek B, Sluys VA, et al. Gamma-glutamyltransferase and rapid virological response as predictors of successful treatment with experimental or standard peginterferon-alpha-2b in chronic hepatitis C non-responders. <i>Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver.</i> 2007;27:1217-25.	A1 Patientenpopulation
Bezemer G, Van Gool AR, Verheij-Hart E, Hansen BE, Lurie Y, Esteban JI, et al. Long-term effects of treatment and response in patients with chronic hepatitis C on quality of life. An international, multicenter, randomized, controlled study. <i>BMC Gastroenterol.</i> 2012;12:11.	A4 Patientenrelevante Endpunkte
Bonkovsky HL, Tice AD, Yapp RG, Bodenheimer HC, Jr., Monto A, Rossi SJ, et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a/ribavirin in methadone maintenance patients: randomized comparison of direct observed therapy and self-administration. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2008;103(11):2757-65.	A1 Patientenpopulation
Bosques PF, Trejo ER, Campollo RO, Cortez Hern nC, Dehesa VM, Maldonado GH, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection: analysis of Mexican patients included in a multicenter international clinical trial. <i>Annals of hepatology.</i> 2003;2:135-9.	A1 Patientenpopulation
Brady DE, Torres DM, An JW, Ward JA, Lawitz E, Harrison SA. Induction pegylated interferon alfa-2b in combination with ribavirin in patients with genotypes 1 and 4 chronic hepatitis C: a prospective, randomized, multicenter, open-label study. <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2010;8(1):66-71.	A1 Patientenpopulation
Brandao C, Barone A, Carrilho F, Silva A, Patelli M, Caramori C, et al. The results of a randomized trial looking at 24 weeks vs 48 weeks of treatment with peginterferon alpha-2a (40 kDa) and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C genotype 1. <i>J Viral Hepat.</i> 2006;13(8):552-9.	A2 Intervention
Bressler B, Wang K, Grippo JF, Heathcote EJ. Pharmacokinetics and response of obese patients with chronic hepatitis C treated with different doses of PEG-IFN alfa-2a (40KD) (PEGASYS). <i>British journal of clinical pharmacology.</i> 2009;67:280-7.	A1 Patientenpopulation
Bronowicki JP, Pol S, Thuluvath PJ, Larrey D, Martorell CT, Rustgi VK, et al. Randomized study of asunaprevir plus peginterferon alfa and ribavirin for previously untreated genotype 1 chronic hepatitis C. <i>Antivir Ther.</i> 2013.	A1 Patientenpopulation
Bronowicki JP, Ouzan D, Asselah T, Desmorat H, Zarski JP, Foucher J, et al. Effect of ribavirin in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alfa-2a plus ribavirin. <i>Gastroenterology.</i> 2006;131(4):1040-8.	A2 Intervention

Bruce RD, Eiserman J, Acosta A, Gote C, Lim JK, Altice FL. Developing a modified directly observed therapy intervention for hepatitis C treatment in a methadone maintenance program: implications for program replication. The American journal of drug and alcohol abuse. 2012;38:206-12.	A5 Studientypen
Bruno S, Camma C, Di MV, Rumi M, Vinci M, Camozzi M, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for naive patients with genotype 1 chronic hepatitis C: a randomized controlled trial. JHepatol. 2004;41(3):474-81.	A2 Intervention
Buti M, Lurie Y, Zakharova NG, Blokhina NP, Horban A, Teuber G, et al. Randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin for 48 or 72 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 1 and slow virologic response. Hepatology. 2010;52:1201-7.	A1 Patientenpopulation
Bzowej N, Nelson DR, Terrault NA, Everson GT, Teng LL, Prabhakar A, et al. PHOENIX: A randomized controlled trial of peginterferon alfa-2a plus ribavirin as a prophylactic treatment after liver transplantation for hepatitis C virus. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2011;17:528-38.	A1 Patientenpopulation
Calmus Y, Duvoux C, Pageaux G, Wolf P, Rostaing L, Vanlemmens C, et al. Treatment of recurrent HCV infection following liver transplantation: results of a multicenter, randomized, versus placebo, trial of ribavirin alone as maintenance therapy after one year of PegIFNalpha-2a plus ribavirin. JHepatol. 2012;57(3):564-71.	A1 Patientenpopulation
Cargnel A, Angeli E, Mainini A, Gubertini G, Giorgi R, Schiavini M, et al. Open, randomized, multicentre italian trial on PEG-IFN plus ribavirin versus PEG-IFN monotherapy for chronic hepatitis C in HIV-coinfected patients on HAART. AntivirTher. 2005;10(2):309-17.	A2 Intervention
Carrion JA, Navasa M, Garcia-Retortillo M, Garcia-Pagan JC, Crespo G, Bruguera M, et al. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. Gastroenterology. 2007;132(5):1746-56.	A1 Patientenpopulation
Cheng WS, Roberts SK, McCaughan G, Sievert W, Weltman M, Crawford D, et al. Low virological response and high relapse rates in hepatitis C genotype 1 patients with advanced fibrosis despite adequate therapeutic dosing. JHepatol. 2010;53(4):616-23.	A1 Patientenpopulation
Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. NEnglJMed. 2004;351(5):451-9.	A2 Intervention
Ciancio A, Picciotto A, Giordanino C, Smedile A, Tabone M, Manca A, et al. A randomized trial of pegylated-interferon-alpha2a plus ribavirin with or without amantadine in the re-treatment of patients with chronic hepatitis C not responding to standard interferon and ribavirin. AlimentPharmacolTher. 2006;24(7):1079-86.	A2 Intervention
Crespo M, Saulea S, Esteban JI, Juarez A, Ribera E, Andreu AL, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin vs interferon alpha-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected patients. Journal of viral hepatitis. 2007;14:228-38.	A2 Intervention
Dalgard O, Bjoro K, Ring LH, Bjornsson E, Holberg PM, Skovlund E, et al. Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 versus 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response. Hepatology. 2008;47:35-42.	A5 Studientypen
de Kneegt RJ, Bezemer G, Van Gool AR, Drenth JP, Hansen BE, Droogleever Fortuyn HA, et al. Randomised clinical trial: escitalopram for the prevention of psychiatric adverse events during treatment with peginterferon-alfa-2a and ribavirin for chronic hepatitis C. AlimentPharmacolTher. 2011;34(11-12):1306-17.	A5 Studientypen
De MS, Ghys A, Foster GR, Beumont M, Van BB, Lin TI, et al. Analysis of genotype 2 and 3 hepatitis C virus variants in patients treated with telaprevir demonstrates	A8 Mehrfachpublikation

a consistent resistance profile across genotypes. J Viral Hepat. 2013;20(6):395-403.	
Derbala MF, Al K, Sr., Dweik NZ, Pasic F, Butt MT, Yakoob R, et al. Treatment of hepatitis C virus genotype 4 with peginterferon alfa-2a: impact of bilharziasis and fibrosis stage. World journal of gastroenterology : WJG. 2006;12:5692-8.	A2 Intervention
Di MV, Almasio PL, Ferraro D, Calvaruso V, Alaimo G, Peralta S, et al. Peg-interferon alone or combined with ribavirin in HCV cirrhosis with portal hypertension: a randomized controlled trial. JHepatol. 2007;47(4):484-91.	A2 Intervention
El Khayat HR, Fouad YM, El AH, Rizk A. A randomized trial of 24 versus 48 weeks of peginterferon alpha-2a plus ribavirin in Egyptian patients with hepatitis C virus genotype 4 and rapid viral response. Tropical gastroenterology : official journal of the Digestive Diseases Foundation. 2012;33(2):2012-2Jun.	A1 Patientenpopulation
Ferenci P, Formann E, Laferl H, Gschwantler M, Hackl F, Brunner H, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin with or without amantadine in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C genotype 1 infection. Journal of hepatology. 2006;44:275-82.	A1 Patientenpopulation
Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, Gschwantler M, Maieron A, Brunner H, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response. Gastroenterology. 2008;135:451-8.	A1 Patientenpopulation
Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, Maieron A, Hofer H, Stauber R, et al. Peginterferon alfa-2a/ribavirin for 48 or 72 weeks in hepatitis C genotypes 1 and 4 patients with slow virologic response. Gastroenterology. 2010;138:503-12, 12.	A1 Patientenpopulation
Fried MW, Buti M, Dore GJ, Flisiak R, Ferenci P, Jacobson I, et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-Naïve genotype 1 hepatitis C: The randomized PILLAR study. Hepatology. 2013.	A1 Patientenpopulation
Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonzales FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. The New England journal of medicine. 2002;347:975-82.	A2 Intervention
Fried MW, Jensen DM, Rodriguez TM, Nyberg LM, Bisceglie AM, Morgan TR, et al. Improved outcomes in patients with hepatitis C with difficult-to-treat characteristics: randomized study of higher doses of peginterferon alpha-2a and ribavirin. Hepatology. 2008;48:1033-43.	A1 Patientenpopulation
Fuster D, Planas R, Gonzalez J, Force L, Cervantes M, Vilaro J, et al. Results of a study of prolonging treatment with pegylated interferon-alpha2a plus ribavirin in HIV/HCV-coinfected patients with no early virological response. Antivir Ther. 2006;11(4):473-82.	A2 Intervention
Gentile I, Viola C, Paesano L, D'Onofrio M, D'Agostino E, Cerini R, et al. Iron depletion before HCV antiviral therapy: a pilot, randomized, controlled trial. J Clin Apher. 2009;24(5):190-6.	A1 Patientenpopulation
Gish RG, Arora S, Rajender RK, Nelson DR, O'Brien C, Xu Y, et al. Virological response and safety outcomes in therapy-naïve patients treated for chronic hepatitis C with taribavirin or ribavirin in combination with pegylated interferon alfa-2a: a randomized, phase 2 study. Journal of hepatology. 2007;47:51-9.	A1 Patientenpopulation
Glue P, Rouzier PR, Raffanel C, Sabo R, Gupta SK, Salfi M, et al. A dose-ranging study of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin in chronic hepatitis C. The Hepatitis C Intervention Therapy Group. Hepatology. 2000;32:647-53.	A2 Intervention
Gramenzi A, Cursaro C, Margotti M, Balsano C, Spaziani A, Anticoli S, et al. Keto-profen, peginterferon 2a and ribavirin for genotype 1 chronic hepatitis C: a phase II study. World J Gastroenterol. 2009;15(47):5946-52.	A1 Patientenpopulation
Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al.	A1 Patientenpopulation

Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Annals of internal medicine. 2004;140:346-55.	
Hasan F, Al KJ, Asker H, Al AM, Owayed S, Varghese R, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin with or without amantadine [correction of amantidine] for the treatment of non-responders to standard interferon and ribavirin. Antiviral therapy. 2004;9:499-503.	A2 Intervention
Hayashi N, Seto C, Kato M, Komada Y, Goto S. Once-daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1-infected patients in Japan: the DRAGON study. J Gastroenterol. 2013.	A1 Patientenpopulation
Helbling B, Jochum W, Stamenic I, Knöpfli M, Cerny A, Borovicka J, et al. HCV-related advanced fibrosis/cirrhosis: randomized controlled trial of pegylated interferon alpha-2a and ribavirin. Journal of viral hepatitis. 2006;13:762-9.	A4 Patientenrelevante Endpunkte
Hezode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goester T, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. N Engl J Med. 2009;360(18):1839-50.	A1 Patientenpopulation
Horsmans Y, Colle I, Van VH, Langlet P, Adler M, Bourgeois N, et al. Weekly pegylated interferon alpha-2b vs daily interferon alpha-2b versus standard regimen of interferon alpha-2b in the treatment of patients with chronic hepatitis C virus infection. Acta Gastroenterol Belg. 2008;71(3):293-7.	A2 Intervention
Ide T, Hino T, Ogata K, Miyajima I, Kuwahara R, Kuhara K, et al. A randomized study of extended treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin based on time to HCV RNA negative-status in patients with genotype 1b chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol. 2009;104(1):70-5.	A2 Intervention
Inati A, Taher A, Ghorra S, Koussa S, Taha M, Aoun E, et al. Efficacy and tolerability of peginterferon alpha-2a with or without ribavirin in thalassaemia major patients with chronic hepatitis C virus infection. Br J Haematol. 2005;130(4):644-6.	A1 Patientenpopulation
Itokawa N, Atsukawa M, Tsubota A, Kondo C, Hashimoto S, Fukuda T, et al. Lead-in treatment with interferon-beta/ribavirin may modify the early hepatitis C virus dynamics in pegylated interferon alpha-2b/ribavirin combination for chronic hepatitis C patients with the IL28B minor genotype. J Gastroenterol Hepatol. 2013;28(3):443-9.	A2 Intervention
Jacobson IM, Brown RS, McCone J, Black M, Albert C, Dragutsky MS, et al. Impact of weight-based ribavirin with peginterferon alpha-2b in African Americans with hepatitis C virus genotype 1. Hepatology. 2007;46:982-90.	A1 Patientenpopulation
Jacobson IM, Gonzalez SA, Ahmed F, Lebovics E, Min AD, Bodenheimer HC, et al. A randomized trial of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the retreatment of chronic hepatitis C. The American journal of gastroenterology. 2005;100:2453-62.	A2 Intervention
Jimenez-Luevano MA, Lerma-Diaz JM, Hernandez-Flores G, Jimenez-Partida MA, Bravo-Cuellar A. Addition of pentoxifylline to pegylated interferon-alpha-2a and ribavirin improves sustained virological response to chronic hepatitis C virus: a randomized clinical trial. Ann Hepatol. 2013;12(2):248-55.	A1 Patientenpopulation
Kagawa T, Kojima SI, Shiraishi K, Takashimizu S, Nagata N, Shiozawa H, et al. Weight-based high- and low-dose ribavirin in combination with peginterferon alpha-2b therapy for genotype 2 chronic hepatitis C: A randomized trial. Hepatol Res. 2012;42(4):351-8.	A2 Intervention
Kamal SM, Tawil AA, Nakano T, He Q, Rasenack J, Hakam SA, et al. Peginterferon alpha-2b and ribavirin therapy in chronic hepatitis C genotype 4: impact of treatment duration and viral kinetics on sustained virological response. Gut. 2005;54:858-66.	A2 Intervention
Kamal SM, Kamary SS, Shardell MD, Hashem M, Ahmed IN, Muhammadi M, et al.	A2 Intervention

Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in patients with genotype 4 chronic hepatitis C: The role of rapid and early virologic response. Hepatology. 2007;46:1732-40.	
Kawaoka T, Kawakami Y, Tsuji K, Ito H, Kitamoto M, Aimitsu S, et al. Dose comparison study of pegylated interferon-alpha-2b plus ribavirin in naive Japanese patients with hepatitis C virus genotype 2: a randomized clinical trial. JGastroenterol-Hepatol. 2009;24(3):366-71.	A1 Patientenpopulation
Khalili M, Bernstein D, Lentz E, Barylski C, Hoffman TM. Pegylated interferon a-2a with or without ribavirin in HCV/HIV coinfection: partially blinded, randomized multicenter trial. DigestiveDiseases& Sciences. 2005;50:1148-55.	A2 Intervention
Kim K, Kim SR, Sasase N, Akimoto Y, Shikata M, Ohtani A. Blood cell, liver function, and response changes by PEG-interferon-alpha2b plus ribavirin with polaprezinc therapy in patients with chronic hepatitis C. Hepatology International. 2008;2:111-5.	A2 Intervention
Krawitt EL, Gordon SR, Grace ND, Ashikaga T, Ray MA, Palmer M, et al. A study of low dose peginterferon alpha-2b with ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C. The Americanjournal of gastroenterology. 2006;101:1268-73.	A2 Intervention
Kuboki M, Iino S, Okuno T, Omata M, Kiyosawa K, Kumada H, et al. Peginterferon alpha-2a (40 KD) plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese patients. JGastroenterolHepatol. 2007;22(5):645-52.	A1 Patientenpopulation
Kumada H, Toyota J, Okanoue T, Chayama K, Tsubouchi H, Hayashi N. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. JHepatol. 2012;56(1):78-84.	A2 Intervention
Labarga P, Barreiro P, da SA, Guardiola JM, Rubio R, Aguirrebengoa K, et al. Comparison of high ribavirin induction versus standard ribavirin dosing, plus peginterferon-alpha for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PERICO trial. JInfectDis. 2012;206(6):961-8.	A2 Intervention
Lam KD, Trinh HN, Do ST, Nguyen TT, Garcia RT, Nguyen T, et al. Randomized controlled trial of pegylated interferon-alfa 2a and ribavirin in treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 6. Hepatology. 2010;52(5):1573-80.	A1 Patientenpopulation
Langlet P, D'Heygere F, Henrion J, Adler M, Delwaide J, Vlierberghe H, et al. Clinical trial: a randomized trial of pegylated-interferon-alpha-2a plus ribavirin with or without amantadine in treatment-naïve or relapsing chronic hepatitis C patients. Alimentarypharmacology & therapeutics. 2009;30:352-63.	A2 Intervention
Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. NEnglJMed. 2013;368(20):1878-87.	A2 Intervention
Lee SD, Yu ML, Cheng PN, Lai MY, Chao YC, Hwang SJ, et al. Comparison of a 6-month course peginterferon alpha-2b plus ribavirin and interferon alpha-2b plus ribavirin in treating Chinese patients with chronic hepatitis C in Taiwan. Journal of Viral Hepatitis.12(3):May.	A2 Intervention
Lee SS, Sherman M, Ramji A, Greenbloom S, Elkashab M, Pluta H, et al. Randomised clinical trial: the efficacy of treatment, guided by a shorter duration of response, using peginterferon alfa-2a plus ribavirin for hepatitis C virus other than genotypes 2 or 3. AlimentPharmacolTher. 2012;35(1):37-47.	A1 Patientenpopulation
Lindh M, Arnholm B, Bjorkman P, Hellstrand K, Lagging M, Nilsson S, et al. Dynamic tailoring of treatment durations improves efficiency of hepatitis C treatment with pegylated interferon and ribavirin. JViral Hepat. 2013;20(4):e82-e9.	A1 Patientenpopulation
Liu CH, Liu CJ, Lin CL, Liang CC, Hsu SJ, Yang SS, et al. Pegylated interferon-alpha-2a plus ribavirin for treatment-naïve Asian patients with hepatitis C virus	A1 Patientenpopulation

genotype 1 infection: a multicenter, randomized controlled trial. ClinInfectDis. 2008;47(10):1260-9.	
Liu CH, Liang CC, Liu CJ, Tseng TC, Lin CL, Yang SS, et al. Interleukin 28B genetic polymorphisms and viral factors help identify HCV genotype-1 patients who benefit from 24-week pegylated interferon plus ribavirin therapy. AntivirTher. [10.3851/IMP2026 doi]. 2012;17(3):477-84.	A1 Patientenpopulation
Liu CH, Liang CC, Liu CJ, Tseng TC, Lin CL, Yang SS, et al. Interleukin 28B genetic polymorphisms play a minor role in identifying optimal treatment duration in HCV genotype 1 slow responders to pegylated interferon plus ribavirin. AntivirTher. 2012;17(6):1059-67.	A1 Patientenpopulation
Lodato F, Azzaroli F, Brillanti S, Colecchia A, Tame MR, Montagnani M, et al. Higher doses of peginterferon alpha-2b administered twice weekly improve sustained virological response in difficult-to-treat patients with chronic hepatitis C: results of a pilot randomized study. JViral Hepat. 2005;12(5):536-42.	A2 Intervention
Maieron A, Metz-Gercek S, Hackl F, Ziachehabi A, Fuchsteiner H, Luger C, et al. Antiviral treatment of chronic hepatitis C in clinical routine. WienKlinWochenschr. 2010;122(7-8):237-42.	A5 Studientypen
Mangia A, Minerva N, Bacca D, Cozzolongo R, Ricci GL, Carretta V, et al. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: A randomized controlled trial. Hepatology. 2008;47(1):43-50.	A1 Patientenpopulation
Mangia A, Thompson AJ, Santoro R, Piazzolla V, Tillmann HL, Patel K, et al. An IL28B polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 2 or 3 patients who do not achieve a rapid virologic response. Gastroenterology. 2010;139(3):821-7, 7.	A1 Patientenpopulation
Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. NEnglJMed. 2005;352(25):2609-17.	A2 Intervention
Mangia A, Ricci GL, Persico M, Minerva N, Carretta V, Bacca D, et al. A randomized controlled trial of pegylated interferon alpha-2a (40 KD) or interferon alpha-2a plus ribavirin and amantadine vs interferon alpha-2a and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C. Journal of viral hepatitis. 2005;12:292-9.	A1 Patientenpopulation
Manns MP, Markova AA, Calle SB, Cornberg M. Phase III results of Boceprevir in treatment naive patients with chronic hepatitis C genotype 1. Liver Int. 2012;32 Suppl 1:27-31.	A5 Studientypen
Manns MP, Gane E, Rodriguez-Torres M, Stoeckl A, Yeh CT, Marcellin P, et al. Vaniprevir with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C: a randomized phase II study. Hepatology. 2012;56(3):884-93.	A1 Patientenpopulation
Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet. 2001;358:958-65.	A2 Intervention
Marcellin P, Cooper C, Balart L, Larrey D, Box T, Yoshida E, et al. Randomized Controlled Trial of Danoprevir Plus Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment-Naïve Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. Gastroenterology. 2013.	A1 Patientenpopulation
Mathew A, Peiffer LP, Rhoades K, McGarrity T. Sustained viral response to pegylated interferon alpha-2b and ribavirin in chronic hepatitis C refractory to prior treatment. DigDisSci. 2006;51(11):1956-61.	A1 Patientenpopulation

Mathew A, Peiffer LP, Rhoades K, McGarrity TJ. Improvement in quality of life measures in patients with refractory hepatitis C, responding to re-treatment with Pegylated interferon alpha -2b and ribavirin. Health and qualityof life outcomes. 2006;4:30.	A4 Patientenrelevante Endpunkte
Maynard M, Pradat P, Bailly F, Rozier F, Nemoz C, Si Ahmed SN, et al. Amantadine triple therapy for non-responder hepatitis C patients. Clues for controversies (ANRS HC 03 BITRI). JHepatol. 2006;44(3):484-90.	A1 Patientenpopulation
McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. NEnglJMed. 2009;360(18):1827-38.	A1 Patientenpopulation
McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. NEnglJMed. 2009;361(6):580-93.	A1 Patientenpopulation
Mecenate F, Pellicelli AM, Barbaro G, Romano M, Barlattani A, Mazzoni E, et al. Short versus standard treatment with pegylated interferon alfa-2A plus ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3: the cleo trial. BMCgastroenterology. 2010;10:21.	A1 Patientenpopulation
Mendez-Navarro J, Chirino RA, Corey KE, Gorospe EC, Zheng H, Moran S, et al. A randomized controlled trial of double versus triple therapy with amantadine for genotype 1 chronic hepatitis C in Latino patients. DigDisSci. 2010;55(9):2629-35.	A1 Patientenpopulation
Meyer-Wyss B, Rich P, Egger H, Helbling B, Mullhaupt B, Rammert C, et al. Comparison of two PEG-interferon alpha-2b doses (1.0 or 1.5 microg/kg) combined with ribavirin in interferon-naïve patients with chronic hepatitis C and up to moderate fibrosis. JViral Hepat. 2006;13(7):457-65.	A1 Patientenpopulation
Sood A, Midha V, Hissar S, Kumar M, Suneetha PV, Bansal M, et al. Comparison of low-dose pegylated interferon versus standard high-dose pegylated interferon in combination with ribavirin in patients with chronic hepatitis C with genotype 3: an Indian experience. JGastroenterolHepatol. 2008;23(2):203-7.	A2 Intervention
Milazzo L, Caramma I, Mazzali C, Cesari M, Olivetti M, Galli M, et al. Fluvastatin as an adjuvant to pegylated interferon and ribavirin in HIV/hepatitis C virus genotype 1 co-infected patients: an open-label randomized controlled study. JAntimicrobChemother. 2010;65(4):735-40.	A1 Patientenpopulation
Miyase S, Haraoka K, Ouchida Y, Morishita Y, Fujiyama S. Randomized trial of peginterferon alpha-2a plus ribavirin versus peginterferon alpha-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C in Japanese patients. JGastroenterol. 2012;47(9):1014-21.	A2 Intervention
Nagaki M, Shimizu M, Sugihara JI, Tomita E, Sano C, Naiki T, et al. Clinical trial: extended treatment duration of peginterferon-alpha2b plus ribavirin for 72 and 96 weeks in hepatitis C genotype 1-infected late responders. AlimentPharmacolTher. 2009;30(4):343-51.	A2 Intervention
Nair S, Lipscomb J, Eason J. Efficacy of interferon based antiviral therapy for recurrent hepatitis C in patients who received steroid free immunosuppression for liver transplantation. Transplantation. 2008;86(3):418-22	A1 Patientenpopulation
Napoli N, Giannelli G, Antonaci A, Antonaci S. The use of different Peg-interferon alpha-2b regimens plus ribavirin in HCV-1b-infected patients after rapid virological response does not affect the achievement of sustained virological response. Journal of viral hepatitis. 2008;15:300-4.	A1 Patientenpopulation
Nelson DR, Zeuzem S, Andreone P, Ferenci P, Herring R, Jensen DM, et al. Balapiravir plus peginterferon alfa-2a (40KD)/ribavirin in a randomized trial of hepatitis C genotype 1 patients. Annalsof hepatology. 2012;11:15-31.	A1 Patientenpopulation

Nevens F, Van VH, D'Heygere E, Delwaide J, Adler M, Henrion J, et al. A randomized, open-label, multicenter study evaluating the efficacy of peginterferon alfa-2a versus interferon alfa-2a, in combination with ribavirin, in naive and relapsed chronic hepatitis C patients. <i>Acta GastroenterolBelg.</i> 2010;73(2):223-8.	A1 Patientenpopulation
Nimer A, Mouch A. Vitamin D improves viral response in hepatitis C genotype 2-3 naive patients. <i>World JGastroenterol.</i> 2012;18(8):800-5.	A8 Mehrfachpublikation
Nishiguchi S, Enomoto H, Aizawa N, Nishikawa H, Osaki Y, Tsuda Y, et al. Relevance of the Core 70 and IL-28B polymorphism and response-guided therapy of peginterferon alfa-2a +/- ribavirin for chronic hepatitis C of Genotype 1b: a multicenter randomized trial, ReGIT-J study. <i>JGastroenterol.</i> 2013.	A1 Patientenpopulation
Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis c genotype 1-infected slow responders. <i>Hepatology.</i> 2007;46(6):1688-94.	A1 Patientenpopulation
Pearlman B, Ehleben C. Hepatitis C virus (HCV) genotype 1 (G1) infection with low viral load (LVL) and rapid virologic response (RVR) to peginterferon and ribavirin (PEG/RBV) can be treated without a protease inhibitor (PI), irrespective of il-28b status or patient ethnicity. <i>HepatologyConference: 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: The Liver Meeting 2012 Boston, MA United StatesConference Start: 20121109 Conference End: 20121113Conference Publication: (varpagings).56(pp 268A):October.</i>	A1 Patientenpopulation
Pessoa MG, Cheinquer H, Almeida PR, Silva GF, Lima MP, Parana R, et al. Retreatment of previous non-responders and relapsers to interferon plus ribavirin with peginterferon alfa-2a (40KD), ribavirin +/- amantadine in patients with chronic hepatitis C: randomized multicentre clinical trial. <i>AnnHepatol.</i> 2012;11(1):52-61.	A1 Patientenpopulation
Pianko S, Zeuzem S, Chuang WL, Foster GR, Sarin SK, Flisiak R, et al. Randomized trial of albinterferon alfa-2b every 4 weeks for chronic hepatitis C virus genotype 2/3. <i>JViral Hepat.</i> 2012;19(9):623-34.	A1 Patientenpopulation
Pockros PJ, Nelson D, Godofsky E, Rodriguez TM, Everson GT, Fried MW, et al. R1626 plus peginterferon Alfa-2a provides potent suppression of hepatitis C virus RNA and significant antiviral synergy in combination with ribavirin. <i>Hepatology.</i> 2008;48:385-97.	A1 Patientenpopulation
Poordad F, Lawitz E, Shiffman ML, Hassanein T, Muir AJ, Bacon BR, et al. Virologic response rates of weight-based taribavirin versus ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 chronic hepatitis C. <i>Hepatology.</i> 2010;52(4):1208-15.	A1 Patientenpopulation
Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. <i>NEnglJMed.</i> 2011;364(13):1195-206.	A1 Patientenpopulation
Reddy KR, Shiffman ML, Rodriguez TM, Cheinquer H, Abdurakhmanov D, Bakulin I, et al. Induction pegylated interferon alfa-2a and high dose ribavirin do not increase SVR in heavy patients with HCV genotype 1 and high viral loads. <i>Gastroenterology.</i> 2010;139:1972-83.	A1 Patientenpopulation
Rocco A, Compare D, Coccoli P, Esposito C, Di SA, Barbato A, et al. Vitamin B12 supplementation improves rates of sustained viral response in patients chronically infected with hepatitis C virus. <i>Gut.</i> 2013;62(5):766-73.	A2 Intervention
Roffi L, Colloredo G, Pioltelli P, Bellati G, Pozzpi M, Parravicini P, et al. Pegylated interferon-alpha2b plus ribavirin: an efficacious and well-tolerated treatment regimen for patients with hepatitis C virus related histologically proven cirrhosis. <i>Antiviral therapy.</i> 2008;13:663-73.	A2 Intervention
Scotto G, Fazio V, Fornabaio C, Tartaglia A, Di TR, Saracino A, et al. Early and sustained virological response in non-responders with chronic hepatitis C: a random-	A8 Mehrfachpublikation

ized open-label study of pegylated interferon-alpha-2a versus pegylated interferon-alpha-2b. <i>Drugs</i> . 2008;68(6):791-801.	
Scotto G, Fazio V, Palumbo E, Cibelli DC, Saracino A, Angarano G. Treatment of genotype 1b HCV-related chronic hepatitis: efficacy and toxicity of three different interferon alfa-2b/ribavirin combined regimens in naive patients. <i>New Microbiol</i> . 2005;28(1):23-9.	A1 Patientenpopulation
Shehab HM, Elbaz TM, Deraz DM. Nitazoxanide plus pegylated interferon and ribavirin in the treatment of genotype 4 chronic hepatitis C, a randomized controlled trial. <i>Liver Int</i> . 2013.	A2 Intervention
Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, Price A, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. <i>Hepatology</i> . 2007;46(2):371-9.	A1 Patientenpopulation
Sjogren MH, Sjogren R, Jr., Lyons MF, Ryan M, Santoro J, Smith C, et al. Antiviral response of HCV genotype 1 to consensus interferon and ribavirin versus pegylated interferon and ribavirin. <i>DigDisSci</i> . 2007;52(6):1540-7.	A1 Patientenpopulation
Sood A, Sobti P, Midha V, Singla D, Kaur A, Kaushal S, et al. Efficacy and safety of pegylated IFN alfa 2b alone or in combination with ribavirin in thalassemia major with chronic hepatitis C. <i>Indian JGastroenterol</i> . [10.1007/s12664-010-0014-3 doi]. 2010;29(2):62-5.	A1 Patientenpopulation
Sulkowski MS, Asselah T, Lalezari J, Ferenci P, Fainboim H, Leggett B, et al. Faldaprevir combined with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic genotype1 HCV: SILEN-C1 trial. <i>Hepatology</i> . 2013;57(6):2143-54.	A1 Patientenpopulation
Suzuki H, Takagi H, Sohara N, Kanda D, Kakizaki S, Sato K, et al. Triple therapy of interferon and ribavirin with zinc supplementation for patients with chronic hepatitis C: a randomized controlled clinical trial. <i>World journal of gastroenterology : WJG</i> . 2006;12:1265-9.	A2 Intervention
Thu Thuy PT, Bunchorntavakul C, Tan DH, Rajender RK. A randomized trial of 48 versus 24 weeks of combination pegylated interferon and ribavirin therapy in genotype 6 chronic hepatitis C. <i>JHepatol</i> . 2012;56(5):1012-8.	A1 Patientenpopulation
Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia J, Lazzarin A, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. <i>NEnglJMed</i> . 2004;351(5):438-50.	A2 Intervention
Toyoda H, Kumada T, Kiriya S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, et al. Eight-week regimen of antiviral combination therapy with peginterferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C with hepatitis C virus genotype 2 and a rapid virological response. <i>Liver Int</i> . 2009;29(1):120-5.	A1 Patientenpopulation
Tsubota A, Arase Y, Someya T, Suzuki Y, Suzuki F, Saitoh S, et al. Early viral kinetics and treatment outcome in combination of high-dose interferon induction vs. pegylated interferon plus ribavirin for naive patients infected with hepatitis C virus of genotype 1b and high viral load. <i>JMedVirol</i> . 2005;75(1):27-34.	A1 Patientenpopulation
van SH, van der Schaar PJ, Koek GH, de Vries RA, van Ooteghem NA, van HB, et al. No beneficial effects of amantadine in treatment of chronic hepatitis C patients. <i>DigLiver Dis</i> . 2010;42(7):496-502.	A2 Intervention
Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, et al. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. <i>Gastroenterology</i> . 2005;129:522-7.	A2 Intervention
Wagner M, Hofmann WP, Teuber G, Berg T, Goeser T, Spengler U, et al. Placebo-controlled trial of 400 mg amantadine combined with peginterferon alfa-2a and ri-	A1 Patientenpopulation

bavirin for 48 weeks in chronic hepatitis C virus-1 infection. Hepatology. 2008;48:1404-11.	
Yenice N, Mehtap O, G□mrah M, Arican N. The efficacy of pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. The Turkishjournal of gastroenterology : the officialjournal of TurkishSocietyof Gastroenterology. 2006;17:94-8.	A1 Patientenpopulation
Yu ML, Dai CY, Lin ZY, Lee LP, Hou NJ, Hsieh MY, et al. A randomized trial of 24- vs. 48-week courses of PEG interferon alpha-2b plus ribavirin for genotype-1b-infected chronic hepatitis C patients: a pilot study in Taiwan. Liver Int. 2006;26(1):73-81.	A1 Patientenpopulation
Yu ML, Dai CY, Huang JF, Chiu CF, Yang YH, Hou NJ, et al. Rapid virological response and treatment duration for chronic hepatitis C genotype 1 patients: a randomized trial. Hepatology. 2008;47(6):1884-93.	A1 Patientenpopulation
Yu ML, Dai CY, Huang JF, Hou NJ, Lee LP, Hsieh MY, et al. A randomised study of peginterferon and ribavirin for 16 versus 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C. Gut. 2007;56(4):553-9.	A1 Patientenpopulation
Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. JHepatol. 2006;44(1):97-103.	A2 Intervention
Zeuzem S, Yoshida EM, Benhamou Y, Pianko S, Bain VG, Shouval D. Albinterferon alfa-2b dosed every two or four weeks in interferon-naive patients with genotype 1 chronic hepatitis C. Hepatology. 2008;48:407-17.	A1 Patientenpopulation
Zeuzem S, Sulkowski MS, Lawitz EJ, Rustgi VK, Rodriguez TM, Bacon BR, et al. Albinterferon Alfa-2b was not inferior to pegylated interferon-? in a randomized trial of patients with chronic hepatitis C virus genotype 1. Gastroenterology. 2010;139:1257-66.	A1 Patientenpopulation
Zeuzem S, Diago M, Gane E, Reddy KR, Pockros P, Prati D, et al. Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. Gastroenterology. 2004;127:1724-32.	A2 Intervention

Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-228 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Es sind keine abgebrochenen Studien im Studienpool identifiziert worden.

Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-229 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
VALENCE	ja	ja	nein	ja (174),(175)	ja (167-169)	nein
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-26 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-26 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Siehe Abschnitt hinter Anhang 4-G.

Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Siehe folgender Abschnitt.

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sofosbuvir (Sovaldi®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 4 A

Chronische Hepatitis C

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Modul 4 – allgemeine Informationen	584
Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....	584
Tabellenverzeichnis	587
Abbildungsverzeichnis	591
Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	804
Tabellenverzeichnis	805

Modul 4 – allgemeine Informationen

Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 5-1 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 5-1 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 5-1 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 5-1 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>	585
Tabelle 5-2 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ATOMIC	592
Tabelle 5-3 (Anhang): Studiendesign und -methodik für ELECTRON	600
Tabelle 5-4 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FISSION	600
Tabelle 5-5 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FUSION	610
Tabelle 5-6 (Anhang): Studiendesign und -methodik für LONESTAR-2	619
Tabelle 5-7 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NEUTRINO.....	619
Tabelle 5-8 (Anhang): Studiendesign und -methodik für P7977-2025.....	626
Tabelle 5-9 (Anhang): Studiendesign und -methodik für PHOTON	626
Tabelle 5-10 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie POSITRON.....	627
Tabelle 5-11 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie QUANTUM.....	635
Tabelle 5-12 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VALENCE	644
Tabelle 5-13 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ACCELERATE	652
Tabelle 5-14 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Ascione 2010.....	657
Tabelle 5-15 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ADVANCE.....	660
Tabelle 5-16 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Assem 2011	668
Tabelle 5-17 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Benhamou 2011.....	673
Tabelle 5-18 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Carrat 2004.....	678
Tabelle 5-19 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Ferenci 2008	683
Tabelle 5-20 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Foster 2011	688
Tabelle 5-21 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HALT-C	693
Tabelle 5-22 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hassanein 2004.....	695
Tabelle 5-23 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie JUMP-C.....	701
Tabelle 5-24 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Kamal 2011	706
Tabelle 5-25 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Lagging 2008.....	710
Tabelle 5-26 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Laguno 2004.....	715
Tabelle 5-27 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Laguno 2009.....	720
Tabelle 5-28 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Mangia 2010.....	723
Tabelle 5-29 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Manns 2011	729
Tabelle 5-30 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Marcellin 2011.....	734
Tabelle 5-31 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Nelson 2010.....	742
Tabelle 5-32 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Osinusi 2013.....	746
Tabelle 5-33 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PROPEL	750

Tabelle 5-34 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Rodriguez-Torres 2012...	756
Tabelle 5-35 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Rossignol 2009	760
Tabelle 5-36 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Scotto 2008.....	765
Tabelle 5-37 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPRINT-1	769
Tabelle 5-38 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPRINT-2	777
Tabelle 5-39 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Sulkowski 2013a	786
Tabelle 5-40 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Sulkowski 2013b	792
Tabelle 5-41 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Zeuzem 2005	798
Tabelle 6-1 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ATOMIC.....	809
Tabelle 6-2 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ELECTRON.....	822
Tabelle 6-3 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FISSION.....	835
Tabelle 6-4 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FUSION	851
Tabelle 6-5 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie POSITRON	867
Tabelle 6-6 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LONESTAR-2	883
Tabelle 6-7 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NEUTRINO	896
Tabelle 6-8 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P7977-2025	909
Tabelle 6-9 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PHOTON	922
Tabelle 6-10 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie QUANTUM.....	935
Tabelle 6-11 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VALENCE	948
Tabelle 6-12 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ACCELERATE	956
Tabelle 6-13 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ADVANCE	969
Tabelle 6-14 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Ascione 2010.....	982
Tabelle 6-15 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Assem 2011	995
Tabelle 6-16 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Benhamou 2013.....	1004

Tabelle 6–17 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Carrat 2004	1018
Tabelle 6–18 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Ferenci 2008	1031
Tabelle 6–19 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Foster 2011	1041
Tabelle 6–20 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HALT-C	1054
Tabelle 6–21 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Hassanein 2004.....	1061
Tabelle 6–22 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie JUMP-C.....	1071
Tabelle 6–23 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Kamal 2011	1084
Tabelle 6–24 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Lagging 2008.....	1091
Tabelle 6–25 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Laguno 2004.....	1104
Tabelle 6–26 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Laguno 2009.....	1117
Tabelle 6–27 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Mangia 2010.....	1124
Tabelle 6–28 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Manns 2011	1137
Tabelle 6–29 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Marcellin 2011	1150
Tabelle 6–30 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Nelson 2010.....	1157
Tabelle 6–31 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Osinusi 2013.....	1170
Tabelle 6–32 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PROPEL	1183
Tabelle 6–33 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Rodriguez 2012	1196
Tabelle 6–34 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Rossignol 2009	1209
Tabelle 6–35 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Scotto 2008.....	1222
Tabelle 6–36 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SPRINT-1	1235

Tabelle 6–37 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SPRINT-2	1248
Tabelle 6–38 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Sulkowski 2013a	1261
Tabelle 6–39 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Sulkowski 2013b	1274
Tabelle 6–40 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Zeuzem 2005	1287

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Tabelle 5-2 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ATOMIC

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit einer 12-wöchigen Sofosbuvir-Kombinationstherapie mit pegylierten Interferon alpha-2a (PEG) und Ribavirin (RBV) im Vergleich zu einer 24-wöchigen Behandlungsdauer.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene, parallele, multizentrische Studie der Phase IIb zur Findung der Behandlungsdauer. Die Zuteilung erfolgte im Verhältnis 1:2:3 zu den Behandlungsgruppen A, B oder C, die eine Kombinationstherapie aus Sofosbuvir, PEG und RBV für mindestens 12 Wochen erhielten.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendement 1 (28. März 2011)</u> - Die Rate der Patienten mit ALT-Normalisierung wurde als sekundärer Endpunkt hinzugefügt. - Um Patienten mit ALT oder AST $\geq 10 \times \text{ULN}$ auszuschließen, wurden die Ausschlusskriterien entsprechend angepasst. <u>Amendement 2 (06. Juni 2011)</u> - Nach Verfügbarkeit der Daten der Studie P7977-0613, die zeigte, dass Sofosbuvir keinen Effekt auf das QTcF Intervall hat, wurde das Protokoll entsprechend angepasst. <u>Amendement 3 (06. Juli 2011)</u> - Veränderung der HCV RNA Testmethode. <u>Amendement 4 (18. Juni 2012)</u> - Modifikation der Stopregeln bzgl. der Erhöhung von ALT und AST. - Zusätzliche Visiten in Woche 10 und Woche 14 wurden eingefügt.
4	Probanden / Patienten	Erwachsene, therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1 ohne Zirrhose. Patienten mit CHC vom Genotyp 4, 5, 6 und unbestimmten Genotyps wurden ausschließlich in Gruppe B eingeschlossen.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> • Alter: ≥ 18 Jahre. • Diagnose: Chronische HCV Infektion vom Genotyp 1. Zusätzliche wurden Patienten vom Genotyp 4, 5, 6 und unbestimmten Genotyps ausschließlich in Gruppe B eingeschlossen. • Zirrhose-Status: keine Zirrhose nachgewiesen durch Leberbiopsie innerhalb der letzten 3 Jahre. • Viruslast: HCV RNA $\geq 5 \times 10^4 \text{ IU/mL}$ • Vorbehandlung: therapienaive Patienten, die keine

		vorherige Therapie gegen eine chronische HCV-Infektion erhalten haben, inklusive immunmodulatorischer oder Nukleosid/Nukleotid-Behandlungen • BMI $\geq 18 \text{ kg/m}^2$ <u>Ausschlusskriterien^c:</u> • Chronische Lebererkrankung ohne HCV Ätiologie • Bestehende Hepatitis B oder HIV Infektion. • Bestehende Unverträglichkeit gegen Nukleotid/Nukleosid-Analoga. • Vorliegen einer schwerwiegenden psychischen Erkrankungen • Vorangegangene unkontrollierte Thyroid-Erkrankung • Vorangegangene Organtransplantation • Vorangegangene oder derzeitige klinische hepatische Dekompensation • Einnahme von nicht erlaubten Medikamenten vor Studienbeginn • Derzeitiges oder früheres Vorliegen einer zum Ausschluss führenden Erkrankung oder körperlichen Verfassung
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	42 Studienzentren in den USA einschließlich Puerto Rico
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Patienten wurde – je nach Randomisierung – Kombinationstherapie aus SOF + RBV + PEG über einen Zeitraum von 12 bzw. 24 Wochen verabreicht. Gruppe A: Behandlungsdauer 12 Wochen Gruppe B: Behandlungsdauer 24 Wochen Gruppe C: Behandlungsdauer 12 Wochen – Patienten, die keine vorzeitigen Abbruch der Behandlung hatten, wurden erneut randomisiert für weitere 12 Wochen entweder Sofosbuvir Monotherapie (Gruppe C1) oder Sofosbuvir-Kombination mit RBV (Gruppe C2). Kombinationstherapie SOF+RBV+PEG: <u>Sofosbuvir 200 mg:</u> täglich orale Einnahme von 400 mg verteilt auf zwei Dosen <u>Ribavirin 200 mg:</u> in Kombination mit Sofosbuvir täglich oral verteilt auf 2 Dosen. Gewichtsabhängige Dosierung: • 1000 mg/Tag (5 x 200 mg) für Patienten < 75 kg Körpergewicht • 1200 mg/Tag (6 x 200 mg) für Patienten > 75 kg Körpergewicht. <u>Pegyliertes Interferon:</u> subkutane Injektion von 180 µg einmal pro Woche Dosisanpassungen für Sofosbuvir waren nicht erlaubt; Ribavirin- und PEG-Dosen konnten entsprechend der Verpackungsbeilage modifiziert werden.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien,	<u>Primäres Zielkriterium SVR12:</u> Anteil der Patienten mit dauerhaften virologischem Ansprechen

	Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	24 Wochen nach Therapieabschluss (SVR24), definiert als HCV RNA < LOD <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> - Anteil der Patienten mit HCV RNA < LOD bei jeder Studienvisite inklusive SVR12 - Absolute Werte und Veränderung zur Baseline der HCV RNA ($\log_{10}$ IU/mL) bis Woche 12 - Anteil der Patienten mit viralem Versagen (<i>virologic failure</i>) während der Behandlung definiert als: a) Durchbruch (breakthrough): HCV RNA > LLOQ, nachdem der letzte Behandlungswert oder zwei aufeinander folgenden Werte < LLOQ waren (zweiter Wert kann auch nach Behandlungsende erfasst worden sein) b) Rückschlag (rebound): Erhöhung der HCV RNA um > $\log_{10}$ IU/mL vom tiefsten Wert während der Behandlung, bestätigt durch den letzten Behandlungswert oder zwei aufeinander folgende Werte (zweiter Wert kann auch nach Behandlungsende erfasst worden sein) c) Nichtanschlagen (nonresponse): HCV RNA dauerhaft > LLOQ über 8 Behandlungswochen - Anteil der Patienten mit einem Rezidiv (<i>Relapse</i>) definiert als HCV RNA > LLOQ nach Beendigung der Behandlung nachdem bis zum Ende der Behandlung HCV RNA < LLOQ erreicht wurde, bestätigt durch zwei aufeinander folgende Werte oder den letzten Nachbeobachtungswert. - Anteil der Patienten mit ALT Normalisierung, definiert als ALT > ULN zur Baseline und ALT < ULN bei jeder Studienvisite <u>Zielkriterien zur Sicherheit</u> Erhebungen zur Sicherheit umfassten Erfassung der unerwünschten Ereignisse (UE), Begleitmedikationen, klinische Laborwerte, Vitalfunktionen und ärztliche Untersuchungen. Daten zur Sicherheit wurden pro Behandlungsgruppe zusammengefasst und umfassten alle Ereignisse von der ersten Dosis bis 30 Tage nach der letzten Dosis.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurden keine Änderungen an der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Schätzung der Fallzahl basiert auf dem primären Endpunkt SVR24 und auf HCV-Infizierten mit GT1. Patienten mit GT1, die in Gruppe A eine Therapie erhielten, wurden als Referenzgruppe betrachtet. Der Chi-Quadrat-Test mit einem 5%, zweiseitigem Signifikanzniveau liefert eine Power von mindestens 90%, um einen Unterschied von 30% zwischen den SVR24-Raten zweier Behandlungsgruppen nachzuweisen, wenn die Fallzahl bei 50 bzw. 100 Patienten liegt. Mit diesen Fallzahlen hat die Studie eine 80% Power, um einen Unterschied von 20% zwischen den SVR-Raten von 0,7 und 0,9

		nachzuweisen. Die Power sinkt, wenn der Unterschied zwischen den Gruppen geringer wird.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Zwischenanalysen vorgesehen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels eines interaktiven Web Response Systems (IWRS) anhand dessen die Patienten zufällig einer der Behandlungsgruppen zugeteilt wurden.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Eine Stratifizierung erfolgte nach - Zirrhose-Status (ja / nein), - Genotyp (GT2 / GT3) und - HCV RNA ($< 6 \log_{10}$ IU/mL / $\geq 6 \log_{10}$ IU/mL). Patienten mit einem gemischten Genotyp 2/3 Virus wurden dem GT2 Stratum zugeordnet. Die Zuteilung der Genotypen 2 und 3 erfolgte im Verhältnis 1:3. Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Dies war eine offene Studie. Eine Geheimhaltung der Behandlungsfolge bis zur Zuteilung war nicht erforderlich.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Dies war eine offene Studie. Keiner der Studienteilnehmer, Behandler, Patienten, Beurteiler oder sonstiger Personen war verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Dies war eine offene Studie. Eine Ähnlichkeit der Interventionen zum Schutz der Verblindung war nicht erforderlich. Alle Interventionen der jeweiligen Behandlungsarme wurde unmaskiert in der

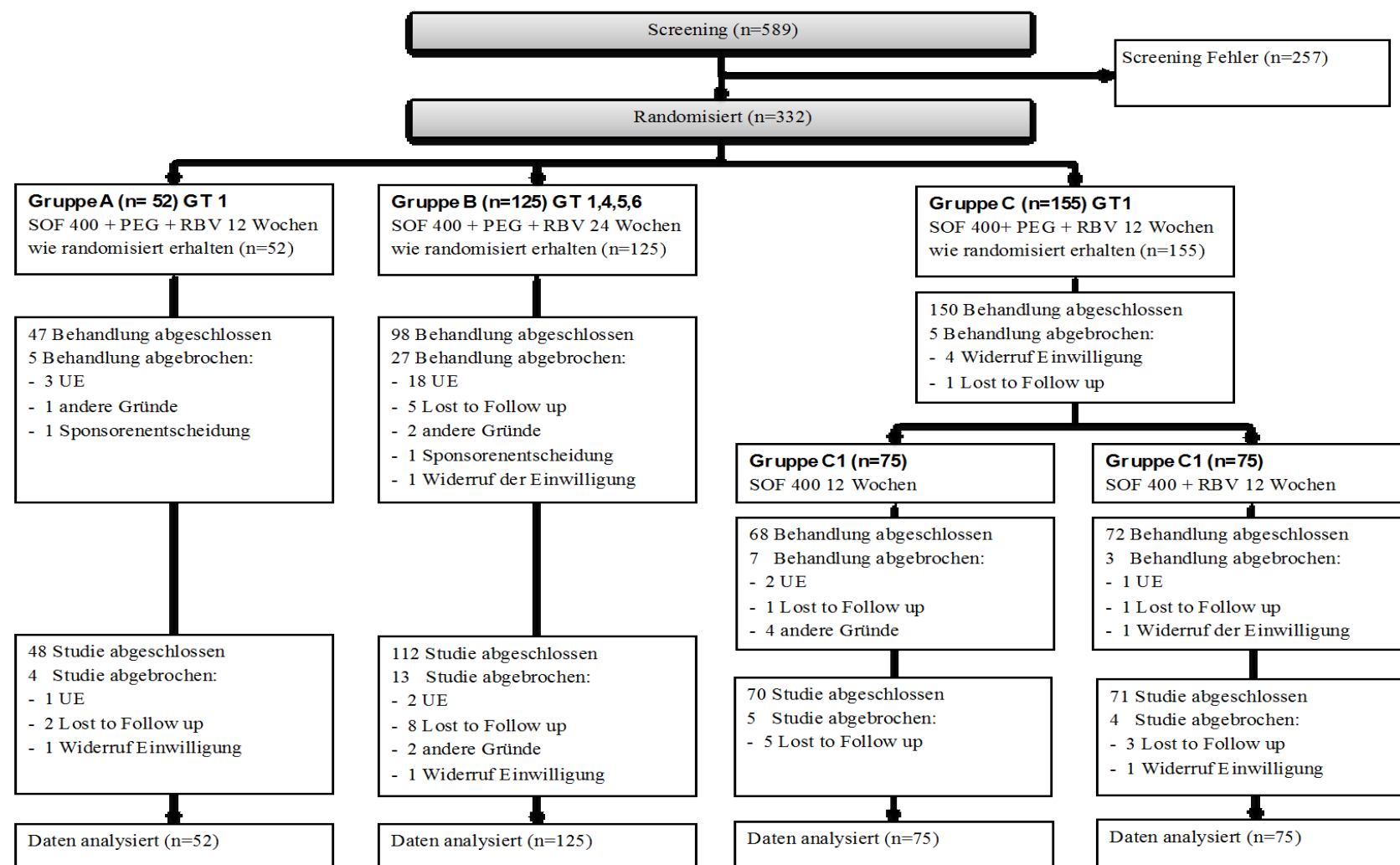
		entsprechenden Anwendungsform verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primäres Zielkriterium SVR12:</u> Punktschätzer und zweiseitige 95% KIs für die Unterschiede zwischen den Gruppen (Gruppe B versus Gruppe A; Gruppe C versus Gruppe A) wurden auf Grundlage von Mantel-Haenszel für die Stratum-adjustierten Verhältnisse berechnet. Da die SVR24-Raten in Gruppe C1 und C2 numerisch identisch waren, wurden keine zusätzlichen Vergleiche zwischen Gruppe C1 und C2 und Gruppe A durchgeführt. Nur Patienten mit GT1 wurden in die Vergleich zwischen den Gruppen eingeschlossen. <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Für den Anteil von Patienten mit SVR12 wurden Punktschätzer und zweiseitige 95% Konfidenzintervalle angegeben. Die Berechnung erfolgte analog zu SVR24. Nur Patienten mit GT1 wurden in den Vergleich zwischen den Gruppen eingeschlossen. Für die Analysen der HCV RNA < LOD wurden Punktschätzer und 95% exakte KIs angegeben. Der Anteil der Patienten mit ALT-Normalisierung wurde gleichermaßen analysiert, aber zudem eine „missing equals excluded“ (M=E) Methode zur Datenimputation angewendet. Es wurden nur Patienten mit ALT > ULN zur Baseline in die Analyse eingeschlossen. Für die absoluten Werte und Veränderung von der Baseline der HCV RNA wurden statistische Zusammenfassungen pro Visite bis Woche 12 angegeben. Für den Endpunkt virales Versagen (<i>virologic failure</i>) und Rezidivrate (<i>relapse</i>) wurden Punktschätzer angegeben.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalysen</u> Es wurden Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt SVR12 durchgeführt, um den Einfluss von demographischen und krankheitsbedingten Faktoren zu untersuchen: • Die 4 Randomisierungs-Strata • Alter (< 50 Jahre / ≥ 50 Jahre) • Geschlecht (männlich / weiblich) • Rasse (schwarz / nicht schwarz) • Ethnische Gruppe (lateinamerikanisch / nicht lateinamerikanisch) • HCV Genotyp (GT1 / GT4 / GT5 / GT6) • Baseline HCV RNA (< 800.000 IU/mL, ≥ 800.000 IU/mL) • Baseline BMI (< 30 kg/m², ≥ 30 kg/m²) • Baseline ALT (≤ 1.5 × ULN, > 1.5 × ULN) • IL28B Genotyp (CC / nicht CC) • Fibrosestatus Punktschätzer und 95% exakte Konfidenzintervalle (berechnet mittels der Clopper-Pearson Methode) der SVR12-Raten für jede Gruppe und Subgruppe sowie für die Differenz (SOF+RBV minus PEG+RBV) der SVR12-Raten zwischen den Behandlungsgruppen werden für jede Subgruppe dargestellt.

		Forest Plots zeigen graphisch Schätzungen und 95% Konfidenzintervalle für die Therapieunterschiede (SOF+RBV minus PEG+RBV) der SVR12-Raten für jede Subgruppe.					
Resultate							
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)						
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden		A	B	C	C1	C2
		Randomisiert:	52	125	155	75	75
		Behandlung erhalten:	52	125	155	75	75
		Für primären Endpunkt berücksichtigt:	52	125	155	75	75
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen		A	B	C	C1	C2
		Vorzeitiger Abbruch der Behandlung:	5	27	15	7	3
		- UE:	3	18	3	2	1
		- Lost to follow up:	0	5	3	1	1
		- Andere Gründe:	1	2	4	4	0
		- Abbruch durch Sponsor:	1	1	0	0	0
		- Widerruf der Einwilligung:	0	1	5	0	1
		Vorzeitiger Abbruch der Studie:	4	13	14	5	4
		- UE:	1	2	0	0	0
		- Lost to follow up:	2	8	10	5	3
		- Andere Gründe:	0	2	0	0	0
		- Widerruf der Einwilligung:	1	1	4	0	1
14	Aufnahme / Rekrutierung						
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss erster Patient: 23. März 2011 Ausschluss letzter Patient: 27. August 2012 Datum des Berichts: 13. Dezember 2012					
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.					
a: nach CONSORT 2010.							
b: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und -kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-							

Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und -Morbidity, etc.).
c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und -Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen.

SOF: Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, PEG: pegyliertes Interferon, LOD: Nachweisgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, RNA: Ribonukleinsäure, IWRS: interaktives Web Response System, ALT: Alanin-Aminotransferase, UE: unerwünschtes Ereignis, ULN: oberer Normwert, SF-36: Short Form (36) Gesundheitsfragebogen, FDA: Food and Drug Administration, NS5B: nicht strukturelles Protein 5B, CLDQ-HCV: Chronic Liver Disease Questionnaire-Hepatitis C Virus, FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, WPAI: Hep C: Work Productivity and Activity Impairment: Hepatitis C.

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



CONSORT Flow Chart – Studie ATOMIC

Tabelle 5-3 (Anhang): Studiendesign und -methodik für ELECTRON

Bei der Studie ELECTRON handelt es sich um eine explorative Studie, die in mehreren Teilen durchgeführt wird. Es ist keine kontrollierte Studie, da weder eine Standardtherapie verabreicht wird noch ein Placeboarm mitgeführt wird. Die Darstellung von Studiendesign und –methodik entfällt daher.

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Entfällt

Tabelle 5-4 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FISSION

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit von einer 12-wöchigen Sofosbuvir-Behandlung in Kombination mit Ribavirin im Vergleich zu einer 24-wöchigen Behandlung mit pegyliertem Interferon (PEG) und Ribavirin, gemessen als Anzahl von Patienten mit SVR12. Getestet wurde die Hypothese, dass Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin der Kombination von PEG mit Ribavirin nicht unterlegen ist. Wenn das der Fall sein sollte, wurde die Überlegenheit der Sofosbuvir-Ribavirin-Behandlung überprüft.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene, parallele, multizentrische Studie der Phase III Die Zuteilung der Genotypen 2 und 3 erfolgte im Verhältnis 1:3. Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendment 1 (14. September 2011)</u> Nach Diskussion mit der FDA wurden folgende Änderungen am Studiendesigns vorgenommen: - Entfernen der Sofosbuvir + PEG+RBV Behandlungsgruppe - Die Analyse des primären Endpunktes wurde dahingehend modifiziert, dass die Nicht-Unterlegenheit von Sofosbuvir gezeigt werden sollte, aber anhand einer geschlossenen Testmethodik auch die Überlegenheit von der Sofosbuvir-Behandlung geprüft werden sollte, falls keine Unterlegenheit nachgewiesen werden konnte. - Die geplante Patientenzahl wurde auf 500 adjustiert. - Statistische Analysemethoden wurden entsprechend der Protokollveränderungen angepasst. - Stake P-Glycoprotein-Inhibitoren wurden als Begleitmedikation zugelassen. <u>Amendment 2 (26. Oktober 2011)</u> - Die Nachbeobachtungsphase wurde von 48 auf 24 Wochen verkürzt. Patienten konnten an einer Langzeit-Follow-up Studie teilnehmen.

		- Eine statistische Anpassung der Nicht-Unterlegenheitsgrenze wurde eingefügt, die auf der kleinsten Differenz zwischen Ribavirin alleine und in Kombination mit PEG basierte. - Die Analyse des primären Endpunktes wurde modifiziert. Ein Cochran-Mantel-Haenszel Test sollte zur Berechnung der Anteile pro Stratum und des 95% KISs der Gruppenunterschiede für die Bestimmung der Nicht-Unterlegenheit herangezogen werden. Auch für die sekundären Endpunkte sollten die Punktschätzer und 95% KIs der Gruppenunterschiede nach Stratum-adjustierten Mantel-Haenszel Anteilen berechnet werden. Die Intent-to-Treat Population wurde beschränkt auf Patienten, die Studienmedikation erhalten hatten. - Der Anteil der geplanten Patienten mit Zirrhose wurde von 10% auf 20% angehoben, um die Population der Patienten mit HCV Infektion und Zirrhose besser abzubilden. - Das Einschlusskriterium HCV RNA Level wurde von $\geq 50,000$ IU/mL auf $\geq 10,000$ IU/mL reduziert, da neue Daten zeigen, dass die Frühphase des HCV RNA Rückgangs extrem schnell und vollständig verläuft. - Das Einschlusskriterium die Zahl der neutrophilen Granulozyten wurde für Patienten mit Zirrhose von < 1500 Zellen/mm³ auf < 1250 Zellen/mm³ reduziert, da diese Patienten erwartungsgemäß niedrigere Werte haben. - Die Einschlusskriterien Gesamtbilirubin und Albumin wurden dahingehend modifiziert, dass sichergestellt wurde, dass Patienten mit einer kompensierten Lebererkrankung eingeschlossen wurden. - Selektierte Einschlusskriterien wurden entfernt, da sie potentielle Patienten unnötigerweise ausschlossen. <u>Amendment 3 (07. Februar 2012)</u> - Zur Erfassung der patientenberichteten Lebensqualität wurde der SF-36 Fragebogen als Messinstrument eingeführt. - Für die Ribavirin Dosis eine Modifizierung basierend auf indirekten Bilirubinwerten von > 5 mg/dL eingeführt. <u>Amendment 4 (18. Juni 2012)</u> - Die Erhebung des SF-36 erfolgte zu zusätzlichen Zeitpunkten.
4	Probanden / Patienten	Erwachsene, therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C des Genotyps 2 oder 3, mit oder ohne Zirrhose.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> • Alter: ≥ 18 Jahre. • Diagnose: Chronische HCV Infektion vom Genotyp 2 oder 3 • Zirrhose-Status: Patienten mit oder ohne Zirrhose. Bei Patienten mit Zirrhose war durch eine bildgebende Untersuchung der Leber ein hepatozelluläres Karzinom auszuschließen. • Viruslast: HCV RNA $\geq 10^4$ IU/mL • Vorbehandlung: therapienaive Patienten, die keine

		vorherige Therapie gegen eine chronische HCV-Infektion erhalten haben, inklusive immunmodulatorischer oder Nukleosid/Nukleotid-Behandlungen - BMI $\geq 18 \text{ kg/m}^2$ <u>Ausschlusskriterien^c:</u> - Chronische Lebererkrankung ohne HCV Ätiologie - Bestehende Hepatitis B oder HIV Infektion. - Bestehende Unverträglichkeit gegen Nukleotid/Nukleosid-Analoga. - Vorliegen einer schwerwiegenden psychischen Erkrankungen - Klinische Zeichen einer akuten Pankreatitis - Vorangegangene Organtransplantation - Vorangegangene oder derzeitige klinische hepatische Dekompensation - Einnahme von nicht erlaubten Medikamenten vor Studienbeginn
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	90 Studienzentren: 61 x USA (inklusive 1 x Puerto Rico) 14 x Australien 6 x Neuseeland 5 x Kanada 2 x Schweden 1 x Italien 1 x Niederlande
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Kombinationstherapien aus SOF+RBV oder PEG+RBV wurden – je nach Randomisierung – über einen Zeitraum von 12 bzw. 24 Wochen verabreicht. Kombinationstherapie SOF+RBV (12 Wochen): <u>Sofosbuvir 200 mg:</u> täglich orale Einnahme von 400 mg verteilt auf zwei Dosen <u>Ribavirin 200 mg:</u> in Kombination mit Sofosbuvir täglich oral verteilt auf 2 Dosen. Gewichtsabhängige Dosierung: 1000 mg/Tag (5 x 200 mg) für Patienten < 75 kg Körpergewicht 1200 mg/Tag (6 x 200 mg) für Patienten > 75 kg Körpergewicht. Kombinationstherapie PEG+RBV (24 Wochen): <u>Pegyliertes Interferon:</u> subkutane Injektion von 180 µg einmal pro Woche <u>Ribavirin 200 mg:</u> in Kombination mit PEG täglich oral von 1000 mg (4 x 200 mg) verteilt auf 2 Dosen Dosisanpassungen für Sofosbuvir waren nicht erlaubt; Ribavirin- und PEG-Dosen konnten entsprechend der Verpackungsbeilage modifiziert werden.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und	<u>Primäres Zielkriterium SVR12:</u>

	sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Anteil der Patienten mit dauerhaften virologischem Ansprechen 12 Wochen nach Therapieabschluss (SVR12), definiert als HCV RNA < LLOQ <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> - Anteil der Patienten mit HCV RNA < LLOQ bei jeder Studienvisite inklusive SVR24 - Absolute Werte und Veränderung zur Baseline der HCV RNA ($\log_{10}$ IU/mL) bis Woche 12 - Zeit bis zur ersten HCV RNA < LLOQ und Zeit bis zur ersten HCV RNA < LLOQ Ziel nicht detektiert - Anteil der Patienten mit viralem Versagen (<i>virologic failure</i>) während der Behandlung definiert als: d) Durchbruch (<i>breakthrough</i>): HCV RNA > LLOQ, nachdem der letzte Behandlungswert oder zwei aufeinander folgenden Werte < LLOQ waren (zweiter Wert kann auch nach Behandlungsende erfasst worden sein) e) Rückschlag (<i>rebound</i>): Erhöhung der HCV RNA um > $\log_{10}$ IU/mL vom tiefsten Wert während der Behandlung, bestätigt durch den letzten Behandlungswert oder zwei aufeinander folgende Werte (zweiter Wert kann auch nach Behandlungsende erfasst worden sein) f) Nichtanschlagen (<i>nonresponse</i>): HCV RNA dauerhaft > LLOQ über 8 Behandlungswochen - Anteil der Patienten mit einem Rezidiv (<i>Relapse</i>) definiert als HCV RNA > LLOQ nach Beendigung der Behandlung nachdem bis zum Ende der Behandlung HCV RNA < LLOQ erreicht wurde, bestätigt durch zwei aufeinander folgende Werte oder den letzten Nachbeobachtungswert. - Anteil der Patienten mit ALT Normalisierung, definiert als ALT > ULN zur Baseline und ALT < ULN bei jeder Studienvisite - Charakterisierung der HCV Resistenz Substituierung zur Baseline, während und nach der Behandlung mit Sofosbuvir <u>Explorative Zielkriterien</u> - Veränderung der patientenberichteten Lebensqualität, gemessen mittels der Fragebögen SF-36 <u>Zielkriterien zur Sicherheit</u> Erhebungen zur Sicherheit umfassten Erfassung der unerwünschten Ereignisse (UE), Begleitmedikationen, klinische Laborwerte, Vitalfunktionen und ärztliche Untersuchungen. Daten zur Sicherheit wurden pro Behandlungsgruppe zusammengefasst und umfassten alle Ereignisse von der ersten Dosis bis 30 Tage nach der letzten Dosis.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurden keine Änderungen der Zielkriterien vorgenommen.

7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde eine Fallzahl von 500 Patienten (250 Patienten in jeder Gruppe) geschätzt, die mehr als 95% Power liefert, um die Nichtunterlegenheit der SOF+RBV-Behandlung im Verhältnis zur PEG+RBV-Behandlung anhand der Anteile von Patienten mit SVR12 nachzuweisen. Für die Berechnung der Fallzahl wurde angenommen, dass beide Behandlungsgruppen (SOF+RBV und PEG+RBV) eine Ansprechrates von 75% haben und dass die Grenze der Nichtunterlegenheit (<i>noninferiority margin</i>) bei 15% liegt. Eine Fallzahl von 250 Patienten pro Gruppe liefert eine 93% Power, um einen Unterschied von 12% zwischen den SVR-Raten der zwei Behandlungsgruppen (SOF+RBV und PEG+RBV) bei Anwendung eines zweiseitigen Qui-Quadrat-Tests und einem Signifikanzniveau von 0,05 (unter der Annahme einer SVR12-Rate von 75% in der PEG+RBV-Gruppe) nachzuweisen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Ein externes, unabhängiges <i>Data Safety Monitoring Board</i> führte jeweils nachdem alle Patienten randomisiert waren, nachdem 50% der Patienten die Woche 12 Untersuchung absolviert hatten und nach Abschluss der Behandlung Zwischenanalysen der Daten zur Sicherheit durch, um das Wohlergehen der Patienten und die Datenintegrität zu gewährleisten. Nachdem alle Patienten die Untersuchung in der Nachbeobachtungswoche 4 abgeschlossen oder die Studie vorzeitig verlassen hatten, wurde eine Analyse aller Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten, außer SVR12 durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels eines interaktiven Web Response Systems (IWRS) anhand dessen die Patienten zufällig einer der Behandlungsgruppen zugeteilt wurden.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Eine Stratifizierung erfolgte nach - Zirrhose-Status (ja / nein), - Genotyp (GT2 / GT3) und - HCV RNA ($< 6 \log_{10}$ IU/mL / $\geq 6 \log_{10}$ IU/mL). Patienten mit einem gemischten Genotyp 2/3 Virus wurden dem GT2 Stratum zugeordnet. Die Zuteilung der Genotypen 2 und 3 erfolgte im Verhältnis 1:3. Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Dies war eine offene Studie. Eine Geheimhaltung der Behandlungsfolge bis zur Zuteilung war nicht erforderlich.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt,	Keine Angaben.

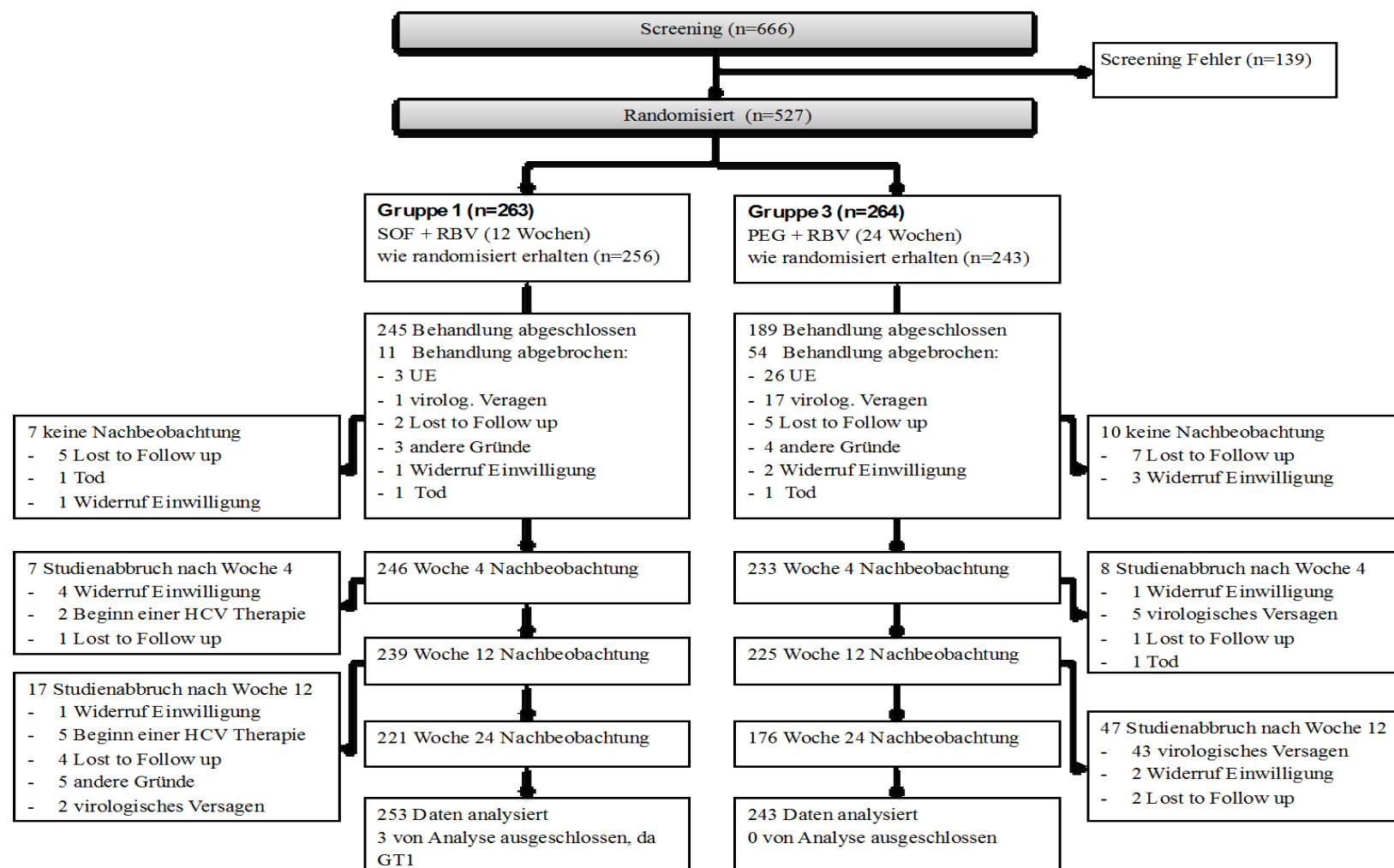
	wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die war eine offene Studie. Keiner der Studienteilnehmer, Behandler, Patienten, Beurteiler oder sonstiger Personen war verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Dies war eine offene Studie. Eine Ähnlichkeit der Interventionen zum Schutz der Verblindung war nicht erforderlich. Alle Interventionen der jeweiligen Behandlungsarme wurde unmaskiert in der entsprechenden Anwendungsform verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primäres Zielkriterium SVR12:</u> Eine geschlossene Testprozedur wurde angewendet, wobei die Nichtunterlegenheit von SOF+RBV im Vergleich zu PEG+RBV zuerst mit einem konventionellen 95% KI-Ansatz mit einem Delta von 0,15 getestet wurde. Wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95% KI der Differenz (SOF+RBV-Behandlungsgruppe minus PEG+RBV-Behandlungsgruppe) der Ansprechraten bei -15% lag, wurde angenommen, dass SOF+RBV gegenüber PEG+RBV nicht unterlegen ist. Wenn die Nichtunterlegenheits-Hypothese abgelehnt wurde, dann wird der p-Wert zum Test der Überlegenheit berechnet. Überlegenheit wird gezeigt, wenn der zweiseitige p-Wert <0,05 ist. Die Schätzung und das 95% KIs für die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (SOF+RBV minus PEG+RBV) in Bezug auf die SVR12-Raten wurden auf Grundlage von Mantel-Haenszel für die Stratum-adjustierten Verhältnisse für die Bewertung der Nichtunterlegenheit berechnet. Der Vergleich des Therapieeffekts von SOF+RBV vs. PEG+RBV wurde mittels CMH-Test, stratifiziert nach HCV-Genotyp, HCV-RNA zum Screening und dem Zirrhose-Status analysiert. <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Für den Anteil von Patienten mit HCV RNA < LLOQ pro Behandlungsgruppe und Visite und den Anteil der Patienten mit ALT-Normalisierung wurden 95% exakte KIs nach der Clopper-Pearson Methode berechnet. Punktschätzer und zweiseitige 95% KIs der Gruppenunterschiede wurden auf Grundlage von Mantel-Haenszel für die Stratum-adjustierten Verhältnisse angegeben. Für den Anteil der Patienten mit ALT-Normalisierung wurde eine „missing equals excluded“ (M=E) Methode zur

		Datenimputation. Es wurden nur Patienten mit ALT > ULN zur Baseline in die Analyse eingeschlossen. Für die absoluten Werte und Veränderung von der Baseline der HCV RNA wurden statistische Zusammenfassungen pro Visite bis Woche 12 angegeben. Die Zeit bis zur ersten HCV RNA < LLOQ und der Zeit bis zur ersten HCV RNA Ziel nicht detektiert wurden anhand der Kaplan-Meier Methode dargestellt. Patienten, die den Endpunkt während der Behandlungsphase nicht erreichten, wurden am Tag der letzten HCV RNA Messung zensiert. Zum Endpunkt virales Versagen (<i>virologic failure</i>) und Rezidivrate (<i>relapse</i>) wurden Punktschätzer und 95% exakte KIs des Gruppenunterschiedes basierend on the standardized statistic and inverting two 1-sided tests berechnet. Ergebnisse zum Endpunkte HCV Resistenz-Substituierung wurden zusammengefasst, es wurden keine Gruppenunterschiede berechnet. <u>Explorative Endpunkte</u> Ergebnisse zur ALT Normalisierung wurden statistisch zusammengefasst, es wurden keine Gruppenunterschiede berechnet. Ergebnisse aus den Fragebögen zur Lebensqualität wurden mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test hinsichtlich möglicher Gruppenunterschiede untersucht. Es wurden Ergebnisse der Interferenzstatistik (p-Werte) dargestellt, doch ist zu beachten, dass mehrere Endpunkte getestet wurden und die Studie nicht für die explorativen Endpunkte gepowert wurde.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalysen</u> Es wurden Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt SVR12 durchgeführt, um den Einfluss von demographischen und krankheitsbedingten Faktoren zu untersuchen: • Die 8 Randomisierungs-Strata • Alter (< 50 Jahre / ≥ 50 Jahre) • Geschlecht (männlich / weiblich) • Rasse (schwarz / nicht schwarz) • Ethnische Gruppe (lateinamerikanisch / nicht lateinamerikanisch) • Zirrhose (ja / nein) • HCV Genotyp (GT2 / GT3) • Baseline HCV RNA (< 6 log₁₀ IU/mL, ≥ 6 log₁₀ IU/mL) • Baseline BMI (< 30 kg/m², ≥ 30 kg/m²) • Region (US / nicht US) • Baseline ALT (≤ 1.5 × ULN, > 1.5 × ULN) • IL28B Genotyp (CC / nicht CC) • Status des Therapieabschluss (Abschluss der Studienmedikation / vorzeitiger Abbruch der Studienmedikation) Punktschätzer und 95% exakte Konfidenzintervalle (berechnet mittels der Clopper-Pearson Methode) der SVR12-Raten für jede Gruppe und Subgruppe sowie für die Differenz (SOF+RBV minus PEG+RBV) der SVR12-Raten zwischen den

		Behandlungsgruppen werden für jede Subgruppe dargestellt. Forest Plots zeigen graphisch Schätzungen und 95% Konfidenzintervalle für die Therapieunterschiede (SOF+RBV minus PEG+RBV) der SVR12-Raten für jede Subgruppe.			
Resultate					
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)				
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden		Gesamt	SOF	PEG
		Randomisiert:	527	263	264
		Behandlung erhalten:	499	256	243
		Für primären Endpunkt berücksichtigt:	496*	253	243
		*3 Patienten hatten gemäß NS5B-Sequenzierung Genotyp 1 und wurden aus der Full Analysis Population ausgeschlossen.			
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen		Gesamt	SOF	PEG
		Randomisiert, aber nicht behandelt:	28	7	21
		Vorzeitiger Abbruch der Behandlung:	65	11	54
		- unerwünschtes Ereignis:	29	3	26
		- Virologisches Versagen:	18	1	17
		- Lost to follow up :	7	2	5
		- Andere Gründe:	7	3	4
		- Widerruf Einwilligung:	3	1	2
		- Tod:	1	1	1
		Vorzeitiger Abbruch der Studie:	80	32	67
		- Virologisches Versagen	52	2	50
		- Lost to follow up	21	11	10
		- Widerruf Einwilligung:	12	6	6
		- Beginn einer anderen HCV-Therapie	7	7	0
		- Andere Gründe:	5	5	0
		- Tod:	2	1	1
14	Aufnahme / Rekrutierung				
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss erster Patient: 19. Dezember 2011 Ausschluss letzter Patient: 08. April 2013 Datum des Berichts: 02. Juli 2013			
14b	Informationen, warum die Studie	Die Studie wurde wie geplant beendet.			

	endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010. b: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und -kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und -Morbidität, etc.). c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und –Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen. SOF: Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, PEG: pegyliertes Interferon, LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, RNA: Ribonukleinsäure, IWRS: interaktives Web Response System, ALT: Alanin-Aminotransferase, ULN: oberer Normwert, SF-36: Short Form (36) Gesundheitsfragebogen, FDA: Food and Drug Administration, NS5B: nicht strukturelles Protein 5B, CLDQ-HCV: Chronic Liver Disease Questionnaire-Hepatitis C Virus, FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, WPAI: Hep C: Work Productivity and Activity Impairment: Hepatitis C.		

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



CONSORT Flow Chart – Studie FISSION

Tabelle 5-5 (Anhang): Studiendesign und –methodik für Studie FUSION

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit von Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin, gemessen als Anzahl von Patienten mit SVR12 nach einer Behandlungsdauer von 12 oder 16 Wochen. Getestet wurden die Hypothesen, dass die SVR12-Raten in beiden Therapiegruppen > 25% liegen. Wenn sich diese Annahme bestätigen konnte, wurden die SVR12-Raten zwischen den beiden Gruppen verglichen, um festzustellen, welche Behandlungsdauer sich besser auf das Erreichen der SVR12 auswirkt.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, parallele, multizentrische Studie der Phase III Die Zuteilung erfolgte im Verhältnis 1:1 zur 12 Wochen-Gruppe oder 16 Wochen-Gruppe.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendment 1 (07.05.2012)</u> - Nach Diskussion mit der FDA wurde das Studiendesign von einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie zu einer randomisierten Vergleichsstudie mit zwei Sofosbuvir-Armen unterschiedlicher Behandlungsdauer (12 versus 16 Wochen) geändert. Der ursprüngliche Placebo-Kontrollarm wurde durch einen zweiten Sofosbuvir-Arm mit einer Behandlungsdauer von 16 Wochen ersetzt. - Die Gesamtstudiendauer wurde von 40 Wochen auf 42 Wochen erhöht. - Die geplante Studienpopulation wurde auf ca. 200 Patienten – 100 Patienten je Gruppe – erhöht. - Die Gruppen wurden zusätzlich nach Genotyp (GT2 und GT3) stratifiziert. - Die primären und sekundären Studienziele wurden spezifiziert. - Drei zusätzliche Fragebögen zur Erhebung der Lebensqualität (CLDQ-HCV, FACIT-F und WPAI: Hep C) wurden einbezogen; der SF-36 Fragebogen wurden an zusätzlichen Studientagen erhoben. - Zusätzliche Studienvisiten wurden in Woche 16 und Nachbeobachtungswoche 8 und 20 eingefügt. - Die geplante Anzahl von Patienten mit Zirrhose wurde von 50% auf 30% reduziert
4	Probanden / Patienten	Erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C des Genotyps 2 oder 3, mit oder ohne Zirrhose, bei denen eine vorherige Interferon-Therapie keine Wirkung zeigte.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> • Alter: ≥ 18 Jahre. • Diagnose: Chronische HCV Infektion vom Genotyp 2 oder 3

		• Zirrhose-Status: Patienten mit oder ohne Zirrhose. Bei Patienten mit Zirrhose war durch eine bildgebende Untersuchung der Leber ein hepatozelluläres Karzinom auszuschließen. • Viruslast: HCV RNA $\geq 10^4$ IU/mL • Vorbehandlung: therapieerfahrene Patienten (Interferon-Therapie von mind. 12 Wochen) • Interferon-Klassifizierung: vorherige Interferon-Behandlung zeigte keine Wirksamkeit • BMI ≥ 18 kg/m² <u>Ausschlusskriterien^c:</u> • Vorangegangene Behandlung mit einem direkt wirkenden antiviralen Wirkstoff gegen HCV NS5B Polymerase. • Chronische Lebererkrankung ohne HCV Ätiologie • Bestehende Hepatitis B oder HIV Infektion. • Bestehende Kontraindikation gegen eine RBV-Therapie. • Vorliegen eines bösartigen Tumorerkrankung oder derzeitige Untersuchung zur Abklärung • Vorangegangene klinisch signifikante Hämoglobinopathie • Vorangegangene Organtransplantation • Vorangegangene oder derzeitige klinische hepatische Dekompensation • Chronische Anwendung von systemischen Immunsuppressiva
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	57 Studienzentren: 43 x USA (inklusive 1 x Puerto Rico) 12 x Kanada 2 x Neuseeland
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Eine Kombinationstherapie aus Sofosbuvir und Ribavirin wurde – je nach Randomisierung – über einen Zeitraum von 12 bzw. 16 Wochen verabreicht. Bei Patienten der Gruppe „SOF+RBV 12 Wochen“ wurde nach 12 Wochen die Studienmedikation durch Placebo-Präparate ersetzt und die Behandlung bis Woche 16 ohne Unterschied zur Gruppe „SOF+RBV 16 Wochen“ vorgeführt. <u>Sofosbuvir 400 mg:</u> einmal täglich orale Einnahme <u>Ribavirin 200 mg:</u> einmal täglich orale Einnahme verteilt auf 2 Dosen. Gewichtsabhängige Dosierung von 1000 mg/Tag für Patienten <75 kg Körpergewicht und 1200 mg/Tag für Patienten >75 kg Körpergewicht. Dosisanpassungen für Sofosbuvir waren nicht erlaubt; Ribavirin-Dosen konnten entsprechend der Verpackungsbeilage modifiziert werden. <u>Placebo:</u> Identisch aussehende Placebo-Präparate für Sofosbuvir und Ribavirin wurden in gleicher Menge entsprechend dem Dosierungsschema der Studienmedikation verabreicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und	<u>Primäres Zielkriterium SVR12:</u>

	sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Anteil der Patienten mit dauerhaften virologischem Ansprechen 12 Wochen nach Therapieabschluss (SVR12), definiert als HCV RNA < LLOQ <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> - Anteil der Patienten mit HCV RNA < LLOQ bei jeder Studienvisite inklusive SVR24 - Absolute Werte und Veränderung zur Baseline der HCV RNA ($\log_{10}$ IU/mL) bis Woche 8 - Anteil der Patienten mit viralem Versagen (<i>virologic failure</i>) während der Behandlung definiert als: g) Durchbruch (<i>breakthrough</i>): HCV RNA > LLOQ, nachdem der letzte Behandlungswert oder zwei aufeinander folgenden Werte < LLOQ waren (zweiter Wert kann auch nach Behandlungsende erfasst worden sein) h) Rückschlag (<i>rebound</i>): Erhöhung der HCV RNA um > $\log_{10}$ IU/mL vom tiefsten Wert während der Behandlung, bestätigt durch den letzten Behandlungswert oder zwei aufeinander folgende Werte (zweiter Wert kann auch nach Behandlungsende erfasst worden sein) i) Nichtanschlagen (<i>nonresponse</i>): HCV RNA dauerhaft > LLOQ über 8 Behandlungswochen - Anteil der Patienten mit einem Rezidiv (<i>Relapse</i>) definiert als HCV RNA > LLOQ nach Beendigung der Behandlung nachdem bis zum Ende der Behandlung HCV RNA < LLOQ erreicht wurde, bestätigt durch zwei aufeinander folgende Werte oder den letzten Nachbeobachtungswert. - Charakterisierung der HCV Resistenz Substituierung zur Baseline, während und nach der Behandlung mit Sofosbuvir <u>Explorative Zielkriterien</u> - Anteil der Patienten mit ALT Normalisierung, definiert als ALT > ULN zur Baseline und ALT < ULN bei jeder Studienvisite - Veränderung der patientenberichteten Lebensqualität, gemessen mittels der Fragebögen SF-36, CLDQ-HCV, FACT-F, WPAI: Hep C - Untersuchung der Zusammenhänge von demographischen und Ausgangscharakteristika der Patienten mit dem viralen Ansprechen (SVR12) - Identifizierung genetischer Marker <u>Zielkriterien zur Sicherheit</u> Erhebungen zur Sicherheit umfassten Erfassung der unerwünschten Ereignisse (UE), Begleitmedikationen, klinische Laborwerte, Vitalfunktionen und ärztliche Untersuchungen. Daten zur Sicherheit wurden pro Behandlungsgruppe zusammengefasst und umfassten alle Ereignisse von der ersten Dosis bis 30 Tage nach der letzten Dosis.

6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Abgleich mit Amendment 1!!
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Fallzahl von 100 Patienten in jeder Gruppe lieferte mehr als 97% Power, um mindestens eine 20-prozentige Verbesserung der SVR12-Raten zu der erwarteten Rate von 25% bei Anwendung eines zweiseitigen, exakten, ein-Stichproben Binomialtests mit einem Signifikanzniveau von 0,025 nachzuweisen. Darüber hinaus liefert diese Fallzahlgröße auch eine 82% Power, um einen 20-prozentigen Unterschied zwischen den SVR12-Raten (50% vs. 70%) zwischen der 12-wöchigen und 16-wöchigen Behandlungsgruppe nachzuweisen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Ein externes, unabhängiges <i>Data Safety Monitoring Board</i> führte jeweils nachdem alle Patienten die Woche 4 Untersuchung abgeschlossen hatten, Zwischenanalysen der Daten zur Sicherheit durch, um das Wohlergehen der Patienten und die Datenintegrität zu gewährleisten. Eine Interimsanalyse des primären Endpunktes SVR12 wurde durchgeführt, wenn alle Patienten die Untersuchung in der Nachbeobachtungswoche 12 abgeschlossen, bzw. die Studie vorzeitig verlassen hatten. Eine zusätzliche Analyse wurde durchgeführt, wenn alle Patienten die Untersuchung in der Nachbeobachtungswoche 4 Untersuchung abgeschlossen, bzw. die Studie vorzeitig verlassen hatten. Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit – außer SVR12 – wurden zu administrativen Zwecken entblindet, bereinigt und die Datenbank gesperrt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels eines interaktiven Web Response Systems (IWRS) anhand dessen die Patienten zufällig einer der Behandlungsgruppen zugeteilt wurden.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Eine Stratifizierung erfolgte nach Zirrhose-Status (ja / nein) und nach Genotyp (GT2 / GT3). Die Zuteilung erfolgte im Verhältnis 1:1 zur 12 Wochen-Gruppe oder 16 Wochen-Gruppe.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte mittels eines IWRS. Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die	Keine Angaben.

	Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Doppelblinde Studie, bei der nach Abschluss des Screenings a) die Patienten, b) Behandler und c) Beurteiler der Zielgrößen verblindet waren.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Placebo-Präparate von Sofosbuvir und Ribavirin waren identisch in Aussehen, Form und Größe, waren identisch verpackt und wurden nach dem selben Dosierungsschema verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primäres Zielkriterium SVR12:</u> Die zwei primären Hypothesen der Studie waren, dass die SVR12-Raten in beiden Therapiegruppen > 25% liegen. Der zweiseitige, exakte, 1-Stichproben Binomialtest wurde angewendet, um diese Hypothesen zu testen und das zweiseitige 95% exakte KI basierend auf der Clopper-Pearson-Methode für jede Therapiegruppe berechnet. Beide Hypothesen wurden bei einem Signifikanzniveau von 0,025 unter Anwendung einer Bonferroni-Korrektur zur Adjustierung für multiples Testen getestet. Wenn die Tests der primären Analyse statistisch signifikant waren, wurde das zweiseitige 95% KI für die Unterschiede zwischen den SVR-12-Raten beider Behandlungsgruppen auf Grundlage von Mantel-Haenszel für die Stratum-adjustierten Verhältnisse berechnet. <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Der Anteil von Patienten mit HCV RNA < LLOQ wurde pro Visite zusammengefasst. Punktschätzer und zweiseitige 95% KIs des Gruppenunterschiedes wurden auf Grundlage von Mantel-Haenszel für die Stratum-adjustierten Verhältnisse angegeben. Zweiseitige 95% exakte KIs wurden nach Clopper-Pearson für den Anteil in jeder Behandlungsgruppe berechnet. Für die absoluten Werte und Veränderung von der Baseline der HCV RNA wurden statistische Zusammenfassungen pro Visite bis Woche 12 angegeben. Das virale Versagen (<i>virologic failure</i>) und die Rezidivrate (<i>relapse</i>) wurden deskriptiv zusammengefasst. Punktschätzer und 95% exakte KIs des Gruppenunterschiedes wurden basierend on the standardized statistic and inverting two 1-sided tests berechnet. Ergebnisse zum Endpunkte HCV Resistenz-Substituierung wurden zusammengefasst, es wurden keine Gruppenunterschiede berechnet. <u>Explorative Endpunkte</u> Ergebnisse zur ALT Normalisierung wurden statistisch zusammengefasst, es wurden keine Gruppenunterschiede berechnet.

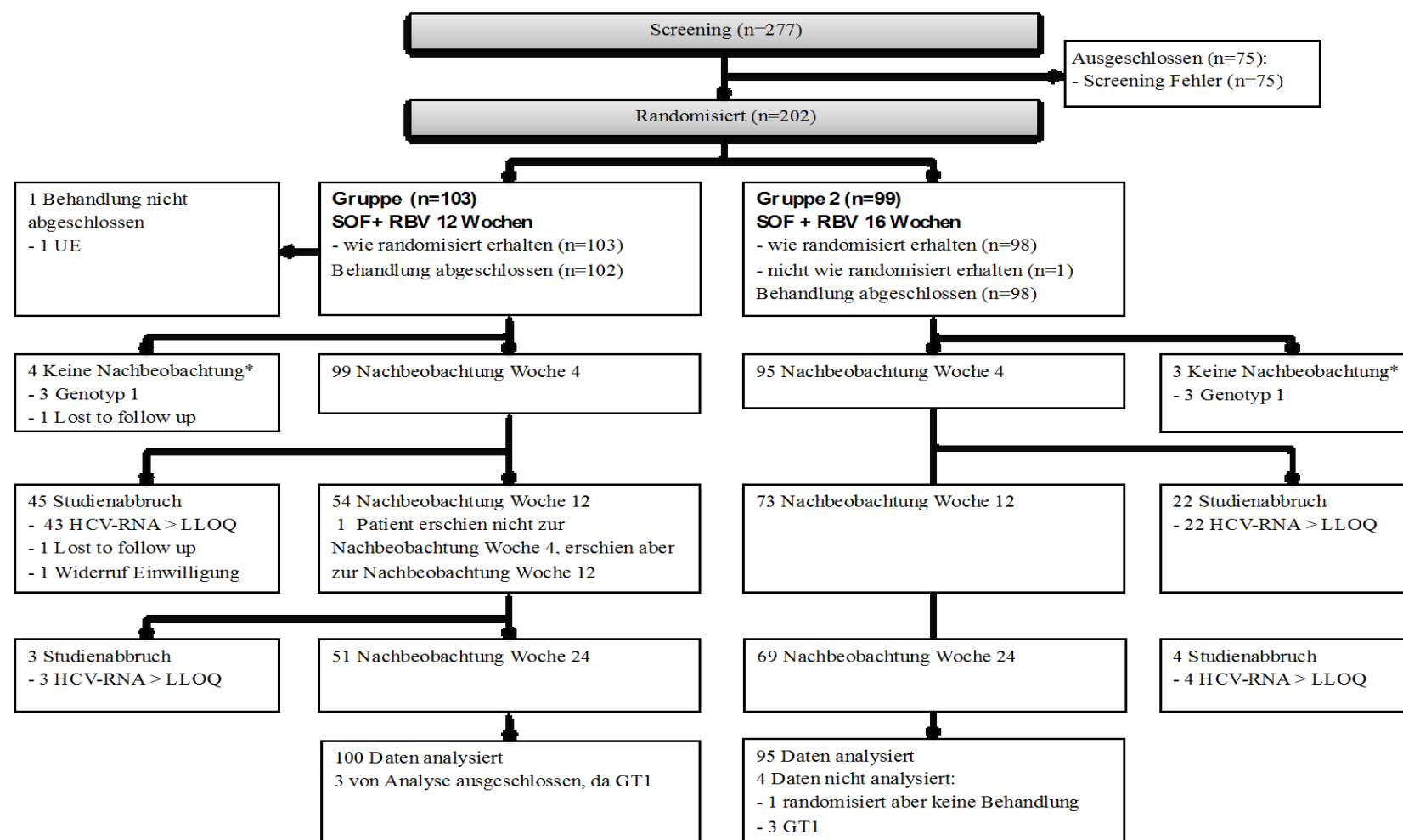
		Ergebnisse zu den Fragebögen zur Lebensqualität Fragebogen wurden mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test hinsichtlich Gruppenunterschiede untersucht. Es wurden Ergebnisse der Interferenzstatistik (p-Werte) dargestellt, doch ist zu beachten, dass mehrere Endpunkte getestet wurden und die Studie nicht für die explorativen Endpunkte gepowert wurde.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalysen</u> Es wurden Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt SVR12 durchgeführt, um den Einfluss von demographischen und krankheitsbedingten Faktoren zu untersuchen: • Alter (< 50 Jahre / ≥ 50 Jahre) • Geschlecht (männlich / weiblich) • Rasse (schwarz / nicht schwarz) • Ethnische Gruppe (lateinamerikanisch / nicht lateinamerikanisch) • Zirrhose (ja / nein) • HCV Genotyp (GT2 / GT3) • Stratum (keine Zirrhose, GT2 / Zirrhose, GT2 / keine Zirrhose, GT3 / Zirrhose, GT3) • Baseline HCV RNA ($< 6 \log_{10}$ IU/mL, $\geq 6 \log_{10}$ IU/mL) • Baseline BMI ($< 30 \text{ kg/m}^2$, $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) • Region (US / nicht US) • Baseline ALT ($\leq 1.5 \times \text{ULN}$, $> 1.5 \times \text{ULN}$) • IL28B Genotyp (CC / nicht CC) • Ansprechen auf vorherige HCV Therapie (Ansprechen / kein Ansprechen) Punktschätzer und zweiseitige 95% exakt KIs (berechnet nach der Clopper-Pearson Methode) der SVR12 Rate jeder Behandlungsgruppe und der Gruppenunterschied wurden für jede Subgruppe dargestellt. Die KIs des Unterschiedes der zwei binomiale Anteile jedes Stratums wurde based on the standardized statistic and inverting two 1-sided tests berechnet. Forest Plots stellten den Schätzer und 95% KIs der Gruppenunterschiede der SVR12 Raten für jede Subgruppe dar. <u>Sensitivitätsanalysen:</u> Wenn in mehr als 10% der Patienten Ergebnisse zum SVR12 fehlen, werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt: Analyse 1: Fehlende SVR12-Daten werden bei Patienten, welche die Behandlung abgeschlossen haben, durch End-of-Treatment HCV RNA-Daten ersetzt. Patienten, welche die Behandlung nicht abgeschlossen haben, werden als SVR12-Versager (<i>failure</i>) behandelt. Analyse 2: Fehlende SVR12-Daten werden durch den letzten verfügbaren HCV RNA-Wert ersetzt. Wenn alle Werte der Nachbeobachtung fehlen, werden diese bei Patienten, welche die Behandlung abgeschlossen haben, durch End-of-Treatment HCV RNA-Daten ersetzt. Patienten, welche die Behandlung nicht abgeschlossen haben, werden als SVR12-Versager (<i>failure</i>) behandelt. Analyse 3: Fehlende SVR12-Daten werden für Patienten, welche die Behandlung nicht abgeschlossen haben als Versagen

		<i>(failure)</i> behandelt. Für Patienten, welche die Behandlung abgeschlossen haben und HCV RNA < LLOQ bei End-of-Treatment hatten, sollen multiple Imputationen durchgeführt werden, sodass sie dieselbe Wahrscheinlichkeit haben, SVR12 zu erreichen, wie Patienten mit SVR12-Daten. Analyse 4: Wenn möglich soll ein Model konstruiert werden, das den Zusammenhang zwischen SVR12 und dem Grund und Zeitpunkt des vorzeitigen Behandlungsabbruchs bei Patienten, welche die Behandlung abgebrochen, aber einen SVR12-Wert haben, erfasst. Basierend auf diesem Model sollen Patienten mit vorzeitigem Therapieabbruch, die keinen SVR12-Wert haben gemäß ihres Abbruchgrundes und –zeitpunktes imputiert werden.			
Resultate					
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)				
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden		Gesamt	W12	W16
		Randomisiert:	202	103	99
		Behandlung erhalten:	201	103	98
		Für primären Endpunkt berücksichtigt:	195*	100	95
		*6 Patienten hatten gemäß NS5B-Sequenzierung Genotyp 1 und wurden aus der Full Analysis Population ausgeschlossen.			
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen		Gesamt	W12	W16
		Randomisiert, aber nicht behandelt:	1	0	1
		Vorzeitiger Abbruch der Behandlung:	1	1	0
		- unerwünschtes Ereignis:	1	1	0
		Vorzeitiger Abbruch der Studie:	81	52	29
		- keine Wirksamkeit	79	50	29
		- Lost to follow up	1	1	0
		- Widerruf Einwilligung:	1	1	0
14	Aufnahme / Rekrutierung				
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss erster Patient: 04. Juni 2012 Ausschluss letzter Patient: 11. Februar 2013 Datum des Berichts: 26. Juli 2013			
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.			
a: nach CONSORT 2010. b: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose,					

Diagnosesystem und -kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und -Morbidität, etc.).
c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und –Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen.

SOF: Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, RNA: Ribonukleinsäure, IWRS: interaktives Web Response System, ALT: Alanin-Aminotransferase, ULN: oberer Normwert, SF-36: Short Form (36) Gesundheitsfragebogen, FDA: Food and Drug Administration, NS5B: nicht strukturelles Protein 5B, CLDQ-HCV: Chronic Liver Disease Questionnaire-Hepatitis C Virus, FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, WPAI: Hep C: Work Productivity and Activity Impairment: Hepatitis C, KI: Konfidenzintervall, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel.

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



*wurden bei *Subject Disposition* (vgl. Item13b) als Patienten mit HCV RNA < LLOQ erfasst.

CONSORT Flow Chart – Studie FUSION

Tabelle 5-6 (Anhang): Studiendesign und -methodik für LONESTAR-2

Bei der Studie LONESTAR-2 handelt es sich weder um eine randomisierte noch kontrollierte Studie. Die einarmige Studie ist nicht vergleichend. Die Darstellung von Studiendesign und –methodik entfällt daher.

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Entfällt

Tabelle 5-7 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NEUTRINO

Keine RCT, Darstellung als wichtige Zulassungsstudie wegen Vollständigkeit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit von Sofosbuvir in Kombination mit pegylierten Interferon (PEG) und Ribavirin (RBV) bei Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion gemessen am Anteil der Patienten mit SVR12 nach 12 Wochen Behandlung.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Nicht kontrollierte, offene, einarmige multizentrische Studie der Phase III Alle Patienten mit CHC vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6 wurden der Behandlungsgruppe zugeordnet.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es gab keine Amendments zum Studienprotokoll. Es wurden keine Veränderungen in der Methodik der Studie vorgenommen.
4	Probanden / Patienten	Erwachsene, therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C des Genotyps 1, 2 oder 3, mit oder ohne Zirrhose.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> • Alter: ≥ 18 Jahre. • Diagnose: Chronische HCV Infektion vom Genotyp 1, 4, 5 oder 6 • Zirrhose-Status: Patienten mit oder ohne Zirrhose. Bei Patienten mit Zirrhose war durch eine bildgebende Untersuchung der Leber ein hepatozelluläres Karzinom auszuschließen. • Viruslast: HCV RNA $\geq 10^4$ IU/mL • Vorbehandlung: therapienaive Patienten, die noch nie eine HCV antivirale Behandlung, einschließlich immunmodulatorischer oder Nukleosid/Nukleotid-Behandlung erhalten haben. • BMI ≥ 18 kg/m²

		<u>Ausschlusskriterien^c:</u> • Chronische Lebererkrankung ohne HCV Ätiologie • Bestehende Hepatitis B oder HIV Infektion. • Vorangegangene Organtransplantation • Vorangegangene oder derzeitige schwerwiegende psychische Erkrankungen • Einnahme von nicht erlaubten Medikamenten vor Studienbeginn • Bestehende oder vorangegangene Erkrankung oder Medikamenteneinnahme oder körperliche Konstitution, die zum Studienausschluss führt
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	55 Studienzentren in USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Patienten erhielten eine Kombinationstherapie aus Sofosbuvir mit PEG und RBV über eine Behandlungsdauer von 12 Wochen in folgender Dosierung: <u>Sofosbuvir 400 mg:</u> einmal täglich orale Einnahme. <u>Ribavirin 200 mg:</u> täglich orale Einnahme verteilt auf 2 Dosen in gewichtsabhängiger Dosierung: • 1000 mg/Tag (5 x 200 mg) für Patienten <75 kg Körpergewicht • 1200 mg/Tag (6 x 200 mg) für Patienten >75 kg Körpergewicht. <u>Pegyliertes Interferon:</u> einmal wöchentliche subkutane Injektion von 180 µg Dosisanpassungen für Sofosbuvir waren nicht erlaubt; Ribavirin- und PEG-Dosen konnten entsprechend der Verpackungsbeilage modifiziert werden.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium SVR 12:</u> Anteil der Patienten mit dauerhaften virologischem Ansprechen 12 Wochen nach Therapieschluss (SVR12), definiert als HCV RNA < LLOQ. <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> - Anteil der Patienten mit HCV RNA < LLOQ bei jeder Untersuchung - Absolute Werte und Veränderung zur Baseline der HCV RNA (log₁₀ IU/mL) bis Woche 8 - Anteil der Patienten mit viralem Versagen (<i>virologic failure</i>) während der Behandlung definiert als: a) Durchbruch (breakthrough): HCV RNA > LLOQ, nachdem der letzte Behandlungswert oder zwei aufeinander folgenden Werte < LLOQ waren (zweiter Wert kann auch nach Behandlungsende erfasst worden sein) b) Rückschlag (rebound): Erhöhung der HCV RNA um > log₁₀ IU/mL vom tiefsten Wert während der Behandlung, bestätigt durch den letzten Behandlungswert oder zwei aufeinander folgende Werte (zweiter Wert kann auch nach

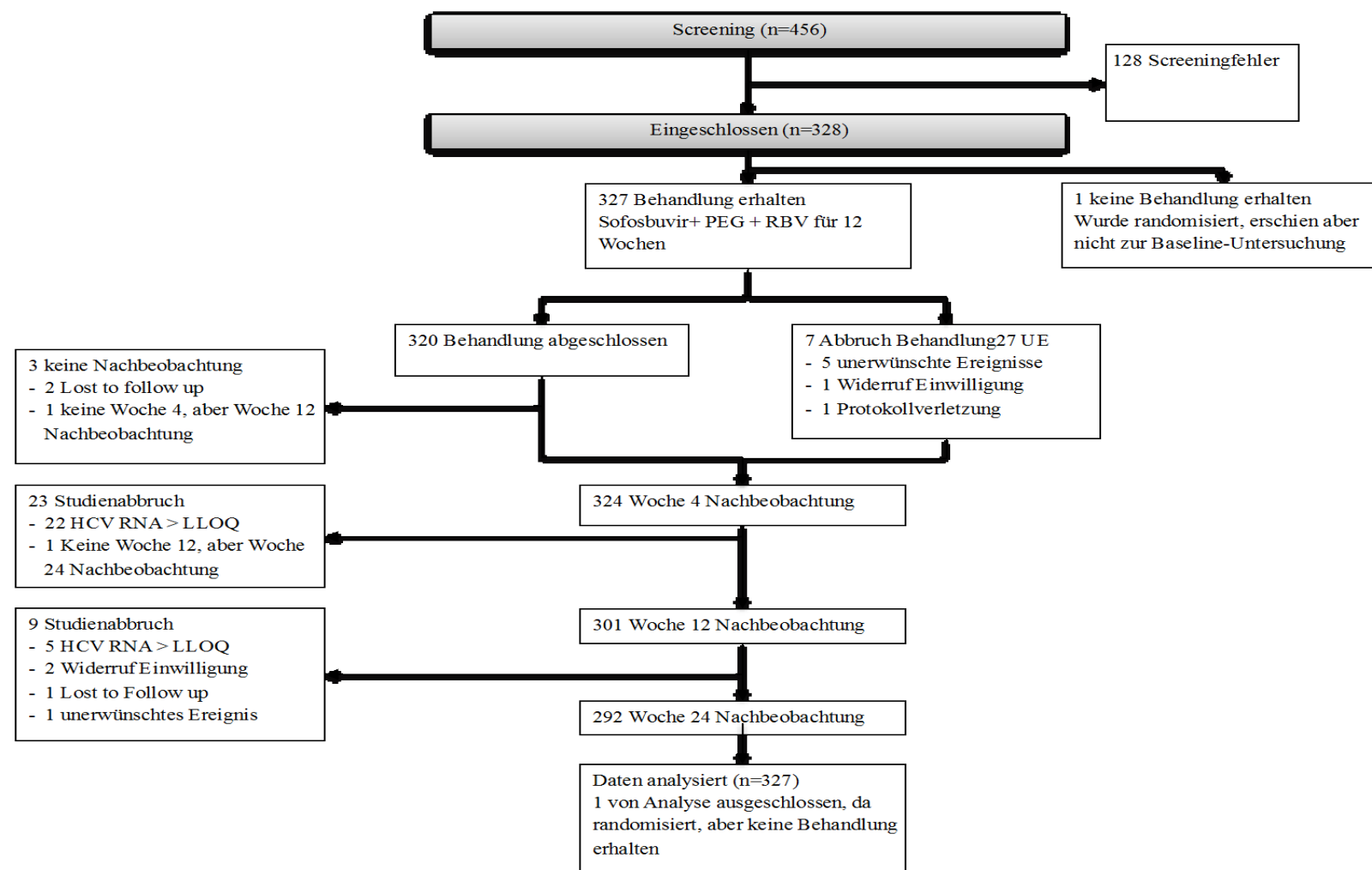
		Behandlungsende erfasst worden sein) c) Nichtanschlagen (<i>nonresponse</i>): HCV RNA dauerhaft > LLOQ über 8 Behandlungswochen - Anteil der Patienten mit einem Rezidiv (<i>Relapse</i>) definiert als HCV RNA > LLOQ nach Beendigung der Behandlung nachdem bis zum Ende der - HCV NS5B Sequenzierung und phänotypische Analysen zur Baseline und dem Zeitpunkt des virologischen Versagens. <u>Explorative Zielkriterien:</u> - Anteil der Patienten mit ALT Normalisierung definiert als ALT > ULT zur Baseline und ALT < ULT bei jeder Untersuchung. - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Fragebögen SF-36, CLDQ-HCV, FACIT-F und WPAI:Hep C. <u>Zielkriterien zur Sicherheit:</u> Erhebungen zur Sicherheit umfassten Erfassung der unerwünschten Ereignisse (UE), Begleitmedikationen, klinische Laborwerte, Vitalfunktionen und ärztliche Untersuchungen. Daten zur Sicherheit wurden pro Behandlungsgruppe zusammengefasst und umfassten alle Ereignisse von der ersten Dosis bis 30 Tage nach der letzten Dosis.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Zielkriterien wurden nach Studienbeginn nicht verändert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine geplante Fallzahl von 300 Patienten liefert eine statistische Power von 90%, um eine 9% Verbesserung der SVR12-Rate von 60% auf 69% anhand eines zweiseitigen Binominal-Test bei einer Stichprobe mit einem Signifikanzniveau von 0,05 zu nachzuweisen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Interims-Analysen geplant. Ein externes, unabhängiges <i>Data Safety Monitoring Board</i> beobachtete den Fortgang der Studie und führte ein Zwischenauswertungen der Sicherheitsdaten durch, nachdem alle Patienten die Woche 4 Untersuchungen abgeschlossen hatten, um das Wohlergehen der Patienten und die Datenintegrität zu gewährleisten.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Dies war eine einarmige Studie. Alle Patienten wurden einer Behandlungsgruppe zugeordnet, es erfolgte keine Randomisierung.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es erfolgte keine Randomisierung.
9	Randomisierung, Geheimhaltung	Dies war eine einarmige, offene Studie.

	der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Es erfolgte keine Randomisierung und keine Geheimhaltung der Zuordnung.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Dies war eine einarmige, offene Studie. Es erfolgte keine Randomisierung und keine Geheimhaltung der Zuordnung.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Dies war eine offene Studie, es erfolgte keine Verblindung.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primäres Zielkriterium SVR12:</u> Der primäre Endpunkt war der Anteil von Patienten mit SVR12. Die Analyse der Wirksamkeit erfasste, ob nach der Behandlung mit SOF+PEG+RBV eine SVR12-Rate von über 60% erreicht werden kann. Das 95% exakte KI wurde auf der Clopper-Pearson Methode basiert. Überlegenheit wurde gezeigt, wenn der p-Wert, berechnet anhand des zweiseitigen exakten Signifikanztest bei einer Stichprobe < 0,05 betrug. <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Der Anteil der Patienten mit HCV RNA < LLOQ bei jeder Untersuchung wurde dargestellt. Absolute Werte und die Veränderung zur Baseline der HCV RNA Level wurden statistisch zusammengefasst. Der Anteil der Patienten mit virologischem Versagen oder Rezidiv wurde zusammengefasst. Punktschätzer und 95% exakte KIs wurden entsprechend der Clopper-Pearson Methode angegeben. Werte der HCV NS5B Sequenzierung und Phänotypisierung wurden zusammengefasst. <u>Explorative Zielkriterien</u> Der Anteil der Patienten mit ALT Normalisierung wurde für jeden Untersuchungszeitpunkt angegeben. Es wurden die gleiche Methodik, wie für den Anteil der Patient mit HCV

		RNA < LLOQ angewandt, aber eine „missing equals excluded“ (M=E) Methode zur Datenimputation angewendet. Es wurden nur Patienten mit ALT > ULN zur Baseline in die Analyse eingeschlossen. Für die gesundheitsbezogenen Fragebögen zur Lebensqualität wurden Mittelwerte ± SD sowie die Veränderung vom Ausgangswert (Baseline) für jeden Erhebungszeitpunkt angegeben. Ergebnisse aus dem SF-36 Fragebogen wurden anhand des Wilcoxon signed rank test ausgewertet, um Unterschiede zwischen dem Ausgangswert und jedem Erhebungszeitraum zu erkennen. Die berechneten p-Werte sollten mit Vorsicht interpretiert werden, da die Studie nicht hinsichtlich der explorativen Endpunkte gepowert war. Die Ergebnisse der CLDQ-HCV, FACIT-F und WPAI: Hepatitis C Fragebögen wurden nach der selben Methode analysiert.						
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalysen</u> Es wurden Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt SVR12 durchgeführt, um den Einfluss von demographischen und krankheitsbedingten Faktoren zu untersuchen: • Alter (< 50 Jahre / ≥ 50 Jahre) • Geschlecht (männlich / weiblich) • Rasse (schwarz / nicht schwarz) • Ethnische Gruppe (lateinamerikanisch / nicht lateinamerikanisch) • Zirrhose (ja / nein) • HCV Genotyp (GT1 / 1a, 1b / 4, 5, 6) • Baseline HCV RNA (< 6 log₁₀ IU/mL / ≥ 6 log₁₀ IU/mL) • Baseline BMI (< 30 kg/m², ≥ 30 kg/m²) • Baseline ALT (≤ 1,5 × ULN, > 1,5 × ULN) • IL28B Genotyp (CC / nicht CC) Für jede Subgruppe wurden Punktschätzer und 95% exakte Clopper-Pearson KIs für den Endpunkt SVR12-Rate angegeben.						
Resultate								
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)							
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<table><tr><td>Randomisiert:</td><td>328</td></tr><tr><td>Behandlung erhalten:</td><td>327*</td></tr><tr><td>Für primären Endpunkt berücksichtigt:</td><td>327</td></tr></table> *1 Patient wurde randomisiert, erschien aber nicht zur Baseline- / Tag 1 Untersuchung.	Randomisiert:	328	Behandlung erhalten:	327*	Für primären Endpunkt berücksichtigt:	327
Randomisiert:	328							
Behandlung erhalten:	327*							
Für primären Endpunkt berücksichtigt:	327							
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach	<table><tr><td>Vorzeitiger Abbruch der Behandlung:</td><td>7</td></tr></table>	Vorzeitiger Abbruch der Behandlung:	7				
Vorzeitiger Abbruch der Behandlung:	7							

	Randomisierung mit Angabe von Gründen	- UE: 5 - Protokollverletzung: 1 - Widerruf Einwilligung: 1 Vorzeitiger Abbruch der Studie: 35 - keine Wirksamkeit: 29 - Widerruf Consent: 2 - Lost to follow up: 3 - UE: 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss erster Patient: 18. Juni 2012 Abschluss letzter Patient: 16. April 2013 Datum des Berichts: 02. August 2013
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010. b: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und -kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und -Morbidity, etc.). c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und –Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen. SOF: Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, PEG: pegyliertes Interferon, LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C Virus, SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen, RNA: Ribonukleinsäure, IWRS: interaktives Web Response System, ALT: Alanin-Aminotransferase, ULN: oberer Normwert, NS5B: nicht strukturelles Protein 5B, RVR: schnelles virologisches Ansprechen, cEVR: vollständiges frühes virologisches Ansprechen, eRVR: erweitertes schnelles virologisches Ansprechen.		

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



CONSORT Flow Chart – Studie NEUTRINO

Tabelle 5-8 (Anhang): Studiendesign und -methodik für P7977-2025

Bei der Studie P7977-2025 handelt es sich weder um eine randomisierte noch kontrollierte Studie. Die einarmige Studie ist nicht vergleichend. Die Darstellung von Studiendesign und –methodik entfällt daher.

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Entfällt

Tabelle 5-9 (Anhang): Studiendesign und -methodik für PHOTON

Bei der Studie PHOTON handelt es sich weder um eine randomisierte noch kontrollierte Studie. Die Studie ist nicht vergleichend. Die Darstellung von Studiendesign und –methodik entfällt daher.

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Entfällt

Tabelle 5-10 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie POSITRON

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit von Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit chronischer Hepatitis C. Getestet wurde die Hypothese, dass die Sofosbuvir-Behandlung der Placebo-Behandlung, gemessen als Anteil der Patienten, die SVR12 erreichen, überlegen ist.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, parallele, mutizentrische Studie der Phase III Die Zuteilung erfolgte im Verhältnis 3:1 zur Sofosbuvir+Ribavirin-Gruppe oder Placebogruppe.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendment 1 (29.02.2012)</u> - Zusätzliche Erhebung des SF-36 Gesundheitsfragebogens an Tag 1, Woche 12 und Woche 24 - P-Glycoprotein-Induktoren oder -Inhibitoren wurden der Liste nicht erlaubter Begleitmedikation zugefügt - Zum Schutz der Patientensicherheit und der Studienintegrität wurde eine Interimsanalyse der Sicherheitsdaten durch das Data Monitoring Committee durchgeführt. - Folgende Einschlusskriterien wurden verändert: • Hinzufügen des Einschlusskriteriums $\text{INR} \leq 1,5 \times \text{ULN}$, es sei denn, es liegt eine bekannte Hämophilie vor oder der Patient erhält eine stabile und wirksame Medikation mit Antikoagulanzen. • > Patienten mit heptazellulärem Karzinom sollen durch das zusätzliche Vorliegen eines bildgebenden Verfahrens der Leber (CT oder Ultraschall) bei zirrhotischen Patienten ausgeschlossen werden.
4	Probanden / Patienten	Erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C des Genotyps 2 oder 3, mit oder ohne Zirrhose, die Interferon-intolerant, nicht für Interferon geeignet oder nicht zur Interferon-Einnahme bereit sind.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> • Alter: ≥ 18 Jahre. • Diagnose: Chronische HCV Infektion vom Genotyp 2 oder 3 • Zirrhose-Status: Patienten mit oder ohne Zirrhose. Bei Patienten mit Zirrhose war durch eine bildgebende Untersuchung der Leber ein hepatozelluläres Karzinom auszuschließen. • Viruslast: $\text{HCV RNA} \geq 10^4 \text{ IU/mL}$ • Vorbehandlung: therapienaive und therapieerfahrene Patienten

		• Interferon-Klassifizierung: a) Patient lehnt Interferon-Therapie ab oder b) Patient nicht für eine Interferon-Therapie geeignet oder c) Patienten ist Interferon-intolerant • BMI $\geq 18 \text{ kg/m}^2$ <u>Ausschlusskriterien^c:</u> • Vorangegangene Behandlung mit einem direkt wirkenden antiviralen Wirkstoff gegen HCV NS5B Polymerase. • Chronische Lebererkrankung ohne HCV Ätiologie • Bestehende Hepatitis B oder HIV Infektion. • Bestehende Kontraindikation gegen eine RBV-Therapie. • Vorliegen eines bösartigen Tumorerkrankung oder derzeitige Untersuchung zur Abklärung • Vorangegangene klinisch signifikante Hämoglobinopathie • Vorangegangene Organtransplantation • Vorangegangene oder derzeitige klinische hepatische Dekompensation • Chronische Anwendung von systemischen Immunsuppressiva
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	54 Studienzentren: 43 x USA (inklusive 1 x Puerto Rico) 5 x Kanada 4 x Australien 2 x Neuseeland
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Eine Kombinationstherapie aus SOF+RBV bzw. eine entsprechende Placebo-Behandlung wurden über einen Zeitraum von 12 Wochen verabreicht. <u>Sofosbuvir 400 mg:</u> einmal täglich orale Einnahme <u>Ribavirin 200 mg:</u> täglich orale Einnahme verteilt auf 2 Dosen in gewichtsabhängiger Dosierung: • 1000 mg/Tag (5 x 200 mg) für Patienten <75 kg Körpergewicht • 1200 mg/Tag (6 x 200 mg) für Patienten >75 kg Körpergewicht. Dosisanpassungen für Sofosbuvir waren nicht erlaubt; Ribavirin-Dosen konnten entsprechend der Verpackungsbeilage modifiziert werden. <u>Placebo:</u> Identisch aussehende Placebo-Präparate für Sofosbuvir und Ribavirin wurden in gleicher Menge entsprechend dem Dosierungsschema der Studienmedikation verabreicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten	<u>Primäres Zielkriterium SVR12:</u> Anteil der Patienten mit dauerhaften virologischem Ansprechen 12 Wochen nach Therapieabschluss (SVR12), definiert als HCV RNA < LLOQ

	Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Sekundäre Zielkriterien:</u> - Anteil der Patienten mit HCV RNA < LLOQ bei jeder Studienvisite inklusive SVR24 - Absolute Werte und Veränderung zur Baseline der HCV RNA ($\log_{10}$ IU/mL) bis Woche 8 - Anteil der Patienten mit viralem Versagen (<i>virologic failure</i>) während der Behandlung definiert als: j) Durchbruch (breakthrough): HCV RNA > LLOQ, nachdem der letzte Behandlungswert oder zwei aufeinander folgenden Werte < LLOQ waren (zweiter Wert kann auch nach Behandlungsende erfasst worden sein) k) Rückschlag (rebound): Erhöhung der HCV RNA um > $\log_{10}$ IU/mL vom tiefsten Wert während der Behandlung, bestätigt durch den letzten Behandlungswert oder zwei aufeinander folgende Werte (zweiter Wert kann auch nach Behandlungsende erfasst worden sein) l) Nichtanschlagen (nonresponse): HCV RNA dauerhaft > LLOQ über 8 Behandlungswochen - Anteil der Patienten mit einem Rezidiv (<i>Relapse</i>) definiert als HCV RNA > LLOQ nach Beendigung der Behandlung nachdem bis zum Ende der Behandlung HCV RNA < LLOQ erreicht wurde, bestätigt durch zwei aufeinander folgende Werte oder den letzten Nachbeobachtungswert. - Charakterisierung der HCV Resistenz Substituierung zur Baseline, während und nach der Behandlung mit Sofosbuvir <u>Explorative Zielkriterien</u> - Anteil der Patienten mit ALT Normalisierung, definiert als ALT > ULN zur Baseline und ALT < ULN bei jeder Studienvisite - Veränderung der patientenberichteten Lebensqualität, gemessen mittels SF-36 Fragebogen - Untersuchung der Zusammenhänge von demographischen und Ausgangscharakteristika der Patienten mit dem viralen Ansprechen (SVR12) - Identifizierung genetischer Marker <u>Zielkriterien zur Sicherheit (primärer Endpunkt)</u> Erhebungen zur Sicherheit umfassten Erfassung der unerwünschten Ereignisse (UE), Begleitmedikationen, klinische Laborwerte, Vitalfunktionen und ärztliche Untersuchungen. Daten zur Sicherheit wurden pro Behandlungsgruppe zusammengefasst und umfassten alle Ereignisse von der ersten Dosis bis 30 Tage nach der letzten Dosis.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurde keine Änderung der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	

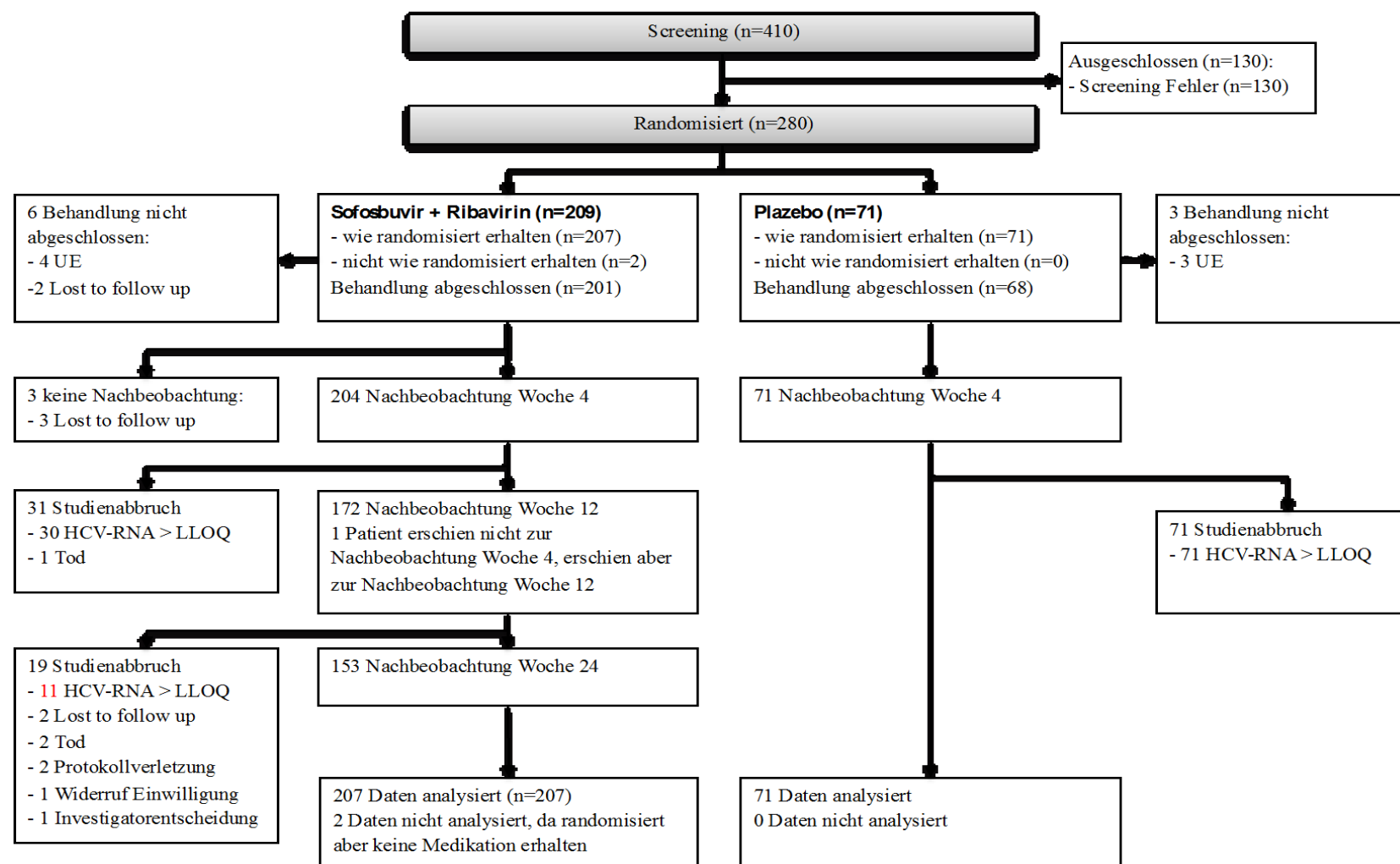
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Fallzahl von 180 Patienten in der aktiven Gruppe und 60 Patienten in der Placebo-Gruppe liefert eine 99% Power, um einen 40% Unterschied der SVR12-Raten zwischen beiden Gruppen bei Anwendung eines zweiseitigen Chi-Quadrat-Test mit Kontinuitätskorrektur und einem Signifikanzniveau von 0,05 nachzuweisen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Ein externes, unabhängiges <i>Data Safety Monitoring Board</i> führte jeweils nachdem ≥ 60 Patienten die Woche 4 Untersuchung abgeschlossen hatten und nachdem $\geq 50\%$ der Patienten für 12 Wochen nachbeobachtet wurden Zwischenanalysen der Daten zur Sicherheit durch, um das Wohlergehen der Patienten und die Datenintegrität zu gewährleisten.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels eines interaktiven Web Response Systems (IWRS) anhand dessen die Patienten zufällig einer der Behandlungsgruppen zugeteilt wurden.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach Zirrhose-Status (ja / nein) im Verhältnis 3:1 zur Sofosbuvir- oder Placebogruppe. Es sollte ein Patientenanteil von ca. 20% mit Zirrhose in die Studie eingeschlossen werden.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte mittels eines IWRS. Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Doppelblinde Studie, bei der nach Abschluss des Screenings d) die Patienten, e) Behandler und f) Beurteiler der Zielgrößen verblindet waren.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Placebo-Präparate von Sofosbuvir und Ribavirin waren identisch in Aussehen, Form und Größe, waren identisch verpackt und wurden nach dem selben Dosierungsschema

		verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primäres Zielkriterium SVR12:</u> Die Überlegenheit der Behandlung über Placebo wird für jedes Stratum mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test überprüft. Überlegenheit wurde gezeigt, wenn der zweiseitige CMH p-Wert <0,05 erreicht wurde. Der Gruppenunterschied und die damit verbundenen 95% KIs wurden auf Grundlage von Mantel-Haenszel für die Stratum-adjustierten Verhältnisse berechnet. <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Für den Anteil von Patienten mit virologischem Ansprechen (HCV RNA < LLOQ) wurde pro Visite der Punktschätzer und die 95% exakten KIs basierend auf der Clopper-Pearson Methode angegeben. Punktschätzer und zweiseitige 95% KIs der Gruppenunterschiede wurden mittels Mantel-Haenszel für die Stratum-adjustierten Verhältnisse berechnet. Absolute Wert und die Veränderung vom Ausgangswert der HCV RNA wurden pro Visite bis Woche 8 statistisch zusammengefasst. Für Gruppenunterschiede hinsichtlich des viralen Versagens (<i>virologic failure</i>) und der Rezidivrate (<i>relapse</i>) wurden basierend on the standardized statistic and inverting two 1-sided tests Punktschätzer und die 95% exakten KIs angegeben. Ergebnisse zum Endpunkte HCV Resistenz-Substituierung wurden statistisch zusammengefasst, es wurden keine Gruppenunterschiede berechnet. <u>Explorative Endpunkte</u> Ergebnisse zur ALT Normalisierung wurden statistisch zusammengefasst, es wurden die selbe statistische Analytik wie für HCR RNA < LLOQ angewandt, aber zudem eine „missing equals excluded“ (M=E) Methode zur Datenimputation angewendet. Es wurden keine statistischen Vergleiche zwischen den Gruppen berechnet. Ergebnisse aus Fragebogen zur Lebensqualität (SF-36) wurden mittels Wilcoxon-Rangsummen-Test hinsichtlich der Gruppenunterschiede untersucht. Es wurden Ergebnisse der Interferenzstatistik (p-Werte) dargestellt, doch ist zu beachten, dass mehrere Endpunkte getestet wurden und die Studie nicht für die explorativen Endpunkte gepowert wurde.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalysen</u> Es wurden Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt SVR12 durchgeführt, um den Einfluss von demographischen und krankheitsbedingten Faktoren zu untersuchen: • Alter (< 50 Jahre / ≥ 50 Jahre) • Geschlecht (männlich / weiblich) • Rasse (schwarz / nicht schwarz) • Ethnische Gruppe (lateinamerikanisch / nicht lateinamerikanisch) • Zirrhose (ja / nein) • HCV Genotyp (GT2 / GT3)

		• Baseline HCV RNA ($< 6 \log_{10}$ IU/mL / $\geq 6 \log_{10}$ IU/mL) • Baseline BMI ($< 30 \text{ kg/m}^2$ / $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) • Region (US / nicht US) • Baseline ALT ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$ / $> 1,5 \times \text{ULN}$) • IL28B Genotyp (CC / nicht CC) • vorherige HCV Therapie (keine / ≤ 12 Wochen / > 12 Wochen) • Interferon-Klassifizierung (nicht geeignet / intolerant / nicht bereit) Für jede Gruppe und den Gruppenunterschied wurden Punktschätzer und 95% Konfidenzintervalle mittels der Clopper-Pearson Methode berechnet und Forest Plots erstellt.																																								
Resultate																																										
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)																																									
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<table><tr><td></td><td>Gesamt</td><td>SOF</td><td>Placebo</td></tr><tr><td>Randomisiert:</td><td>280</td><td>209</td><td>71</td></tr><tr><td>Behandlung erhalten:</td><td>278</td><td>207</td><td>71</td></tr><tr><td>Für primären Endpunkt berücksichtigt:</td><td>278</td><td>207</td><td>71</td></tr></table>		Gesamt	SOF	Placebo	Randomisiert:	280	209	71	Behandlung erhalten:	278	207	71	Für primären Endpunkt berücksichtigt:	278	207	71																								
	Gesamt	SOF	Placebo																																							
Randomisiert:	280	209	71																																							
Behandlung erhalten:	278	207	71																																							
Für primären Endpunkt berücksichtigt:	278	207	71																																							
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<table><tr><td></td><td>Gesamt</td><td>SOF</td><td>Placebo</td></tr><tr><td>Randomisiert, aber nicht behandelt:</td><td>2</td><td>2</td><td>0</td></tr><tr><td>Vorzeitiger Abbruch der Behandlung:</td><td>9</td><td>6</td><td>3</td></tr><tr><td>- unerwünschtes Ereignis:</td><td>7</td><td>4</td><td>3</td></tr><tr><td>- Lost to follow up :</td><td>2</td><td>2</td><td>0</td></tr><tr><td>Vorzeitiger Abbruch der Studie:</td><td>114</td><td>43</td><td>71</td></tr><tr><td>- keine Wirksamkeit</td><td>109</td><td>38</td><td>71</td></tr><tr><td>- Tod:</td><td>2</td><td>2</td><td>0</td></tr><tr><td>- Widerruf Einwilligung:</td><td>1</td><td>1</td><td>0</td></tr><tr><td>- keine Nachbeobachtung:</td><td>2</td><td>2</td><td>0</td></tr></table>		Gesamt	SOF	Placebo	Randomisiert, aber nicht behandelt:	2	2	0	Vorzeitiger Abbruch der Behandlung:	9	6	3	- unerwünschtes Ereignis:	7	4	3	- Lost to follow up :	2	2	0	Vorzeitiger Abbruch der Studie:	114	43	71	- keine Wirksamkeit	109	38	71	- Tod:	2	2	0	- Widerruf Einwilligung:	1	1	0	- keine Nachbeobachtung:	2	2	0
	Gesamt	SOF	Placebo																																							
Randomisiert, aber nicht behandelt:	2	2	0																																							
Vorzeitiger Abbruch der Behandlung:	9	6	3																																							
- unerwünschtes Ereignis:	7	4	3																																							
- Lost to follow up :	2	2	0																																							
Vorzeitiger Abbruch der Studie:	114	43	71																																							
- keine Wirksamkeit	109	38	71																																							
- Tod:	2	2	0																																							
- Widerruf Einwilligung:	1	1	0																																							
- keine Nachbeobachtung:	2	2	0																																							
14	Aufnahme / Rekrutierung																																									
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss erster Patient: 07. März 2012 Ausschluss letzter Patient: 14. November 2012 Datum des Berichts: 15. Juli 2013																																								
14b	Informationen, warum die Studie	Die Studie wurde wie geplant beendet.																																								

	endete oder beendet wurde	
A: nach CONSORT 2010. B: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und –Morbidity, etc.). c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und -Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen. SOF: Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, RNA: Ribonukleinsäure, IWRS: interaktives Web Response System, ALT: Alanin-Aminotransferase, ULN: oberer Normwert, SF-36: Short Form (36) Gesundheitsfragebogen, KI: Konfidenzintervall, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel.		

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



CONSORT Flow Chart – Studie POSITRON

Tabelle 5-11 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie QUANTUM

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit unterschiedlicher Therapie-Regimes der Medikationen Sofosbuvir und GS-0938 bei therapie-naiven Patienten mit chronischer Hepatitis C gemessen als Anteil der Patienten, die SVR12 erreichen. Die Studie wurde nicht zum Test einer Hypothese konzipiert sondern vergleicht 9 unterschiedliche Therapieregimes, um basierend auf den Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit die optimale Behandlungsform zu identifizieren.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, parallele, multizentrische Studie der Phase II. Die Zuteilung erfolgte in gleichen Verhältnissen in einen der 9 Behandlungsarme.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendment 1 (07.07.2011)</u> - Kleinere Modifikationen zur Verdeutlichung von Ein- und Ausschlusskriterien und der Methodik zur Erhebung der HCV RNA. - Definition eines zusätzlichen Analysezeitpunktes 24 Wochen nach Ende der Therapie, um den Endpunkt SVR24 zu erheben. <u>Amendment 2 (26.07.2011)</u> - Kleinere Modifikationen zur Verdeutlichung Studiendurchführung und -methodik. - Einschlusskriterium 1 wurde modifiziert, um der äußerst geringen Wahrscheinlichkeit der Interaktion zwischen den Studienmedikationen und hormonellen Kontrazeptiva zu berücksichtigen und geeigneten weiblichen Patienten die Teilnahme an der Studie zu ermöglichen. - Modifizierung der Ausschlusskriterien zu hämatologischen Parametern. - Modifizierung der Zuordnung von Patienten: Der Placebo-Gruppe zugeordnete Patienten wurden nach Abschluss der Behandlung in Woche 24 in eine aktive Behandlungsgruppe re-randomisiert und separat ausgewertet („deferred start“). <u>Amendment 3 (03.10.2011)</u> - Kleinere Modifikationen zur Verdeutlichung Studiendurchführung und -methodik. - Einschlusskriterium 3 wurde dahingehend modifiziert, dass eine Biopsie ausreichend ist, um das Vorhandensein einer Zirrhose nachzuweisen. - Einschlusskriterium 7 wurde entfernt, um Patienten keiner weiteren Belastung auszusetzen. - Ausschlusskriterium 2 wurde modifiziert, um Patienten mit einer nicht-alkoholischen Steatohepatitis nicht von der

		Studienteilnahme auszuschließen, da dafür keine klinische Begründung vorliegt. - Ausschlusskriterium 4 wurde modifiziert, um Patienten, die Anti-Konvulsiva einnehmen nicht von der Studie auszuschließen, da diese auch aus anderen Gründen als Anfallsleiden eingenommen werden können. Zudem wurde die Notwendigkeit einer psychiatrischen Genehmigung zur Studienteilnahme bei Patienten mit psychischen Störungen entfernt, da in dieser Studie kein pegyliertes Interferon angewendet wurde. - Weitere kleiner Modifizierungen der Ausschlusskriterien hinsichtlich hämatologischer Parameter und der Einnahme pflanzlicher Medikamente. <u>Amendement 4 (22.12.2011)</u> - Aufgrund erhöhter ALT Level wurden alle Studienzentren darüber informiert, die Behandlung aller Patienten, die GS-0938 erhalten mit sofortiger Wirkung einzustellen. Das umfasst den Abbruch aller Medikationen bei allen Patienten, die einer GS-0938 haltigen Therapie zugeordneten Patienten sowie Placebo-Patienten. Patienten, die der Sofosbuvir/Ribavirin-Behandlung zugeteilt waren (Gruppe A und G) führen diese, wie geplant fort; Placebo-Patienten wird nach einer 12-wöchigen Behandlungspause eine Sofosbuvir/Ribavirin-Behandlung angeboten. - Das Amendement regelt im Wesentlichen das Vorgehen des Behandlungsabbruchs und das weitere Monitoring dieser Patienten im Detail. - Modifikation des primären Endpunktes SVR24 zu SVR12. SVR24 wurde als sekundärer Endpunkt erfasst. <u>Amendement 5 (12.04.2012)</u> - Definition von Kriterien zum Follow-up der Patienten, deren Behandlung gemäß Amendement 4 abgebrochen wurde. - Definition von Kriterien der Eignung dieser Patienten für eine Weiterbehandlung mit Sofosbuvir/Ribavirin. Patienten mit einem ALT-Wert, der ≤ 50 IU höher als der Ausgangswert des Safety Follow-Up in Woche 8 und Woche 10 waren, können ab Woche 12 (+30 Tage) eine Sofosbuvir/Ribavirin-Therapie für 24 Wochen beginnen, wenn sie eines der folgenden Kriterien erfüllen: 1) Vorherige GS-0938 enthaltende Therapie und eine HCV RNA von ≥ 25 IU/ml bei der Safety follow-up Untersuchung in Woche 10 2) Weren dem „deferred start“ Arm (Placebo) zugeordnet Patienten mit einem ALT-Wert, der > 50 IU über dem Ausgangswert waren auch für eine Sofosbuvir/Ribavirin-Therapie geeignet, allerdings sollten diese Patienten hinsichtlich der Gründe der erhöhten ALT Level untersucht werden, die nicht auf die chronische HCV Infektion zurückzuführen sind. Patienten, die keine Zeichen einer anderen Lebererkrankung zeigten, die eine ALT Werterhöhung nach sich ziehen könnte, konnten nach Rücksprache mit einem Medizinischen Monitor eine Sofosbuvir/Ribavirin-Therapie erhalten.

		- Das Amendement regelt im Wesentlichen Details zur Eignung und Weiterbehandlung dieser Patienten im Detail.
4	Probanden / Patienten	Therapienaive erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C, mit oder ohne Zirrhose.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> • Alter: ≥ 18 Jahre. • Diagnose: Chronische HCV Infektion • Zirrhose-Status: Patienten mit oder ohne Zirrhose. Bei Patienten mit Zirrhose war durch eine bildgebende Untersuchung der Leber ein hepatozelluläres Karzinom auszuschließen. • Viruslast: HCV RNA ≥ 50.000 IU/mL • Vorbehandlung: terapienaive Patienten • BMI ≥ 18 kg/m² <u>Ausschlusskriterien^c:</u> • Anhaltspunkte für das Vorliegen einer Hepatitis B Infektion. • Chronische Lebererkrankung ohne HCV Ätiologie • Bestehende Hepatitis B oder HIV Infektion. • Bestehende oder vorangegangene klinisch signifikante psychiatrische Erkrankung. • Hinweise auf eine dekompensierte Lebererkrankung • Intravenöse Anwendung starker Pgp Inhibitoren • Klinisch signifikante ECG-Ergebnisse • Eigene oder in der Familie bekannte Erkrankung an einer Torsades de pointes • Positives Drogenscreening • Definierte hämatologische Parameter • Vorangegangene Organtransplantation • Hinweise auf eine unkontrollierte Thyroiderkrankung • Blutspende von über 400 mL innerhalb von zwei Monaten vor Studienbeginn • Bekannte Hypersensitivität gegen Nukleosid/Nukleotid-Analogen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	29 Studienzentren in den USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	9 Behandlungsarme untersuchten unterschiedliche Therapieregimes: <u>12 Wochen Therapie-Regimes:</u> Gruppe A: GS-0938 Gruppe B: GS-0938 + Sofosbuvir Gruppe C: Sofosbuvir + Ribavirin Gruppe D: GS-0938 + Sofosbuvir + Ribavirin <u>24 Wochen Therapie-Regimes:</u>

		Gruppe E: GS-0938 Gruppe F: GS-0938 + Sofosbuvir Gruppe G: Sofosbuvir + Ribavirin Gruppe H: GS-0938 + Sofosbuvir + Ribavirin Gruppe I <i>deferred start</i>: 24 Wochen Placebo, dann re-Randomisierung <u>GS-0938 300 mg:</u> einmal täglich orale Einnahme <u>Sofosbuvir 400 mg:</u> einmal täglich orale Einnahme <u>Ribavirin 200 mg:</u> täglich orale Einnahme verteilt auf 2 Dosen in gewichtsabhängiger Dosierung: • 1000 mg/Tag (5 x 200 mg) für Patienten <75 kg Körpergewicht • 1200 mg/Tag (6 x 200 mg) für Patienten >75 kg Körpergewicht. <u>Placebo:</u> Identisch aussehende Placebo-Präparate für Sofosbuvir, GS-0938 und Ribavirin wurden in gleicher Menge entsprechend dem Dosierungsschema der Studienmedikation verabreicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium SVR24:</u> Anteil der Patienten mit dauerhaften virologischem Ansprechen 24 Wochen nach Therapieabschluss (SVR24), definiert als HCV RNA < LLOQ <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> - Anteil der Patienten mit HCV RNA < LLOQ bei jeder Studienvisite inklusive SVR4, SVR12, SVR48 - Anteil von Patienten, deren ALT Werte sich zwischen Tag 1 und dem Ende der Behandlung normalisierten - Auftreten von Mutationen, die auf eine Resistenzbildung hinweisen - Absolute Werte und Veränderung zur Baseline der HCV RNA ($\log_{10}$ IU/mL) bis Woche 12 - Anteil der Patienten mit viralem Versagen (<i>virologic failure</i>) während der Behandlung definiert als: a) Durchbruch (<i>breakthrough</i>): HCV RNA > LLOQ, nachdem der letzte Behandlungswert oder zwei aufeinander folgenden Werte < LLOQ waren (zweiter Wert kann auch nach Behandlungsende erfasst worden sein) b) Rückschlag (<i>rebound</i>): Erhöhung der HCV RNA um > $\log_{10}$ IU/mL vom tiefsten Wert während der Behandlung, bestätigt durch den letzten Behandlungswert oder zwei aufeinander folgende Werte (zweiter Wert kann auch nach Behandlungsende erfasst worden sein) c) Nichtanschlagen (<i>nonresponse</i>): HCV RNA dauerhaft > LLOQ über 8 Behandlungswochen

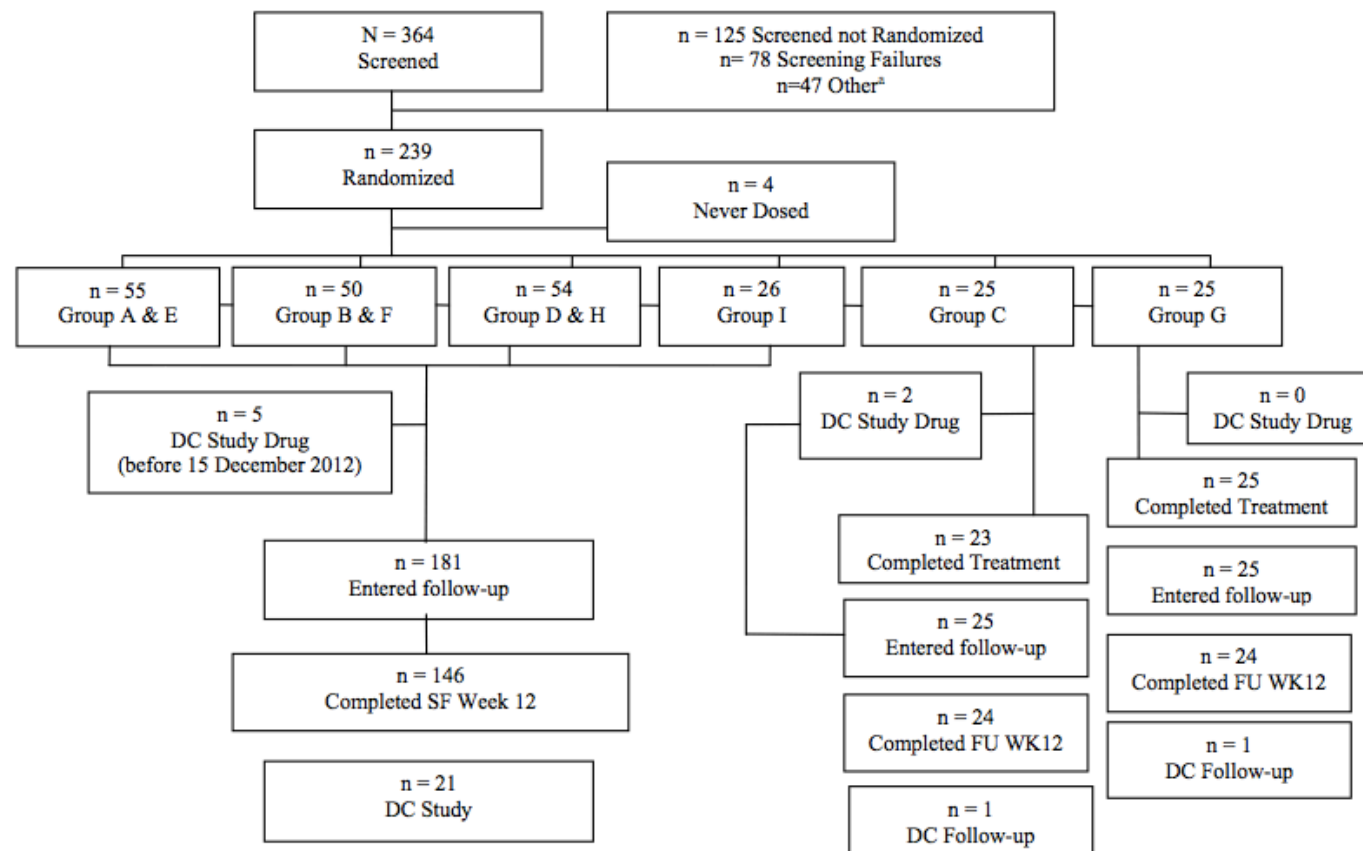
		<u>Zielkriterien zur Sicherheit</u> - Inzidenz schwerwiegender unerwünschter Ereignisse - Studienabbrüche aufgrund UEs - Laborwert-Abweichungen mit einer Schwere Grad 3 bis 4 Erhebungen zur Sicherheit umfassten Erfassung der unerwünschten Ereignisse (UE), Begleitmedikationen, klinische Laborwerte, Vitalfunktionen und ärztliche Untersuchungen. Daten zur Sicherheit wurden pro Behandlungsgruppe zusammengefasst und umfassten alle Ereignisse von der ersten Dosis bis 30 Tage nach der letzten Dosis.														
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Im Rahmen des Amendement 4 wurden der primären Endpunktes modifiziert von SVR24 zu SVR12. SVR24 wurde als sekundärer Endpunkt erfasst.														
7	Fallzahl	Der primäre Endpunkt wurde von ursprünglich SVR24 verändert zu SVR12. SVR24 wurde weiterhin als sekundärer Endpunkt betrachtet (Amendement 4 vom 22. Dezember 2011).														
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Fallzahl von 25 Patienten in jeder der 9 Behandlungsgruppen liefert für die SVR12 folgende 90% KIs: <table><tr><td>Beobachtete SVR12</td><td>90%KI</td></tr><tr><td>88% (22 von 25)</td><td>77%, 99%</td></tr><tr><td>80% (20 von 25)</td><td>67%, 93%</td></tr><tr><td>60% (15 von 25)</td><td>44%, 76%</td></tr><tr><td>48% (12 von 25)</td><td>32%, 64%</td></tr><tr><td>40% (10 von 25)</td><td>24%, 56%</td></tr><tr><td>20% (5 von 25)</td><td>7%, 33%</td></tr></table>	Beobachtete SVR12	90%KI	88% (22 von 25)	77%, 99%	80% (20 von 25)	67%, 93%	60% (15 von 25)	44%, 76%	48% (12 von 25)	32%, 64%	40% (10 von 25)	24%, 56%	20% (5 von 25)	7%, 33%
Beobachtete SVR12	90%KI															
88% (22 von 25)	77%, 99%															
80% (20 von 25)	67%, 93%															
60% (15 von 25)	44%, 76%															
48% (12 von 25)	32%, 64%															
40% (10 von 25)	24%, 56%															
20% (5 von 25)	7%, 33%															
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die primäre Analyse (Interims-Bericht) wurde durchgeführt, wenn der letzte Patient den Erhebungszeitpunkt SVR12 erreichte, bzw. die Studie vorzeitig abgebrochen hatte. Die Datenbank wurde blockiert (Gruppe C und G). Daten re-randomisierter Patienten (Gruppe A, B, D, E, F, H und I) waren von dieser Analyse ausgeschlossen. Die finale Analyse erfolgte, nachdem alle Patienten die Studie abgeschlossen oder vorzeitig abgebrochen hatten.														
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge															
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung erfolgte durch ein interaktives Web Response Systems (IWRs).														
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es erfolgte eine Stratifizierung nach: - Genotyp (1a versus 1b versus andere) - HCV RNA (<6 log₁₀ IU/mL versus ≥6 log₁₀ IU/mL) - Zirrhose (vorhanden versus nicht vorhanden)														
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung	Dies war eine doppel-blinde Studie. Das zu erhaltene Therapie-Regime wurde entsprechend der Randomisierung zusammengestellt und fertig verpackt zum Studienzentrum geliefert. Zur Aufrechterhaltung der														

	(z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Verblindung wurden Ergebnisse zu HCV RNA, ALT und AST bis zum Ende der Behandlung nicht an die Investigatoren gegeben. Ein unabhängiger Arzt der Gilead Sciences, Inc. monitorierte die Ergebnisse, um eine adäquate medizinische Behandlung sicher zu stellen. Aufgrund eines prädefinierten Sicherheitssignals (ALT Erhöhung) wurden am 16. Dezember 2011 alle Studienmedikationen mit sofortiger Wirkung bei Patienten, die einer der GS-0938 (oder Plazebo) enthaltenden Arme zugeordnet waren, abgebrochen. Alle Patienten wurden entblindet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Doppelblinde Studie, bei der nach Abschluss des Screenings a) die Patienten, b) Behandler und c) Beurteiler der Zielgrößen verblindet waren. Ein unabhängiger Arzt der Gilead Sciences, Inc. monitorierte die Ergebnisse, um eine adäquate medizinische Behandlung sicher zu stellen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Plazebo-Präparate von Sofosbuvir, Ribavirin und GS-0938 waren identisch in Aussehen, Form und Größe, waren identisch verpackt und wurden nach dem selben Dosierungsschema verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primäres Zielkriterium SVR12:</u> Der Anteil der Patienten mit einer SVR12 wurde für die Gruppe C und G mit einem 95% exaktem KI dargestellt. Der Gruppenunterschied wurde entsprechend der Stratifikations-Faktoren anhand eines Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Tests berechnet. Ein 95% exaktes KI wurde basierend auf einem inverting 1-sided test angegeben. <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Für den Anteil von Patienten mit virologischem Ansprechen (HCV RNA < LLOQ) wurden Punktschätzer sowie Graphiken über die Zeit angegeben. Absolute Wert und die Veränderung vom Ausgangswert der HCV RNA wurden pro Visite bis Woche 12 statistisch zusammengefasst. Für Gruppenunterschiede hinsichtlich des viralen Versagens (<i>virologic failure</i>) und der Rezidivrate (<i>relapse</i>) wurden basierend on the standardized statistic and inverting two 1-sided tests Punktschätzer und die 95% exakten KIs angegeben.

		Ergebnisse zur ALT Normalisierung wurden statistisch zusammengefasst, es wurden die selbe statistische Analytik wie für HCR RNA < LLOQ angewandt, aber zudem eine „missing equals excluded“ (M=E) Methode zur Datenimputation angewendet. Es wurden keine statistischen Vergleiche zwischen den Gruppen berechnet. <u>Zielkriterien zur Sicherheit:</u> Daten zur Sicherheit wurden zusammengefasst für Patienten des Safety Analysis Set. Daten enthielten alle Ereignisse, die vom Tag der ersten Dosis bis 30 Tage nach Erhalt der letzte Dosis auftraten. Die Codierung erfolgte nach MedDRA Version 13.0.												
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalysen</u> Es wurden Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt SVR12 durchgeführt, um den Einfluss von demographischen und krankheitsbedingten Faktoren zu untersuchen: • Alter (< 50 Jahre / ≥ 50 Jahre) • Geschlecht (männlich / weiblich) • Rasse (schwarz / nicht schwarz) • Ethnische Gruppe (lateinamerikanisch / nicht lateinamerikanisch) • Zirrhose (ja / nein) • HCV Genotyp (GT1a / GT1b / anderer GT) • Baseline HCV RNA (< 6 log₁₀ IU/mL / ≥ 6 log₁₀ IU/mL) • IL28B Genotyp (CC / nicht CC) Der Anteil der Patienten mit SVR12 in jeder Gruppe wurde mit einem zweiseitigen 95% exakten KI angegeben. Der Gruppenunterschied wurde entsprechend der Stratifikationsfaktoren anhand eines Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Tests berechnet. Das 95% exakte KI des Gruppenunterschieds wurde basierend auf einem standardized statistic and inverting 1-sided test angegeben.												
Resultate														
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	.												
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<table> <tr> <th></th><th>Gruppe C</th><th>Gruppe G</th></tr> <tr> <td>Randomisiert:</td><td>25</td><td>27</td></tr> <tr> <td>Behandlung erhalten:</td><td>25</td><td>25</td></tr> <tr> <td>Für primären Endpunkt berücksichtigt:</td><td>25</td><td>25</td></tr> </table>		Gruppe C	Gruppe G	Randomisiert:	25	27	Behandlung erhalten:	25	25	Für primären Endpunkt berücksichtigt:	25	25
	Gruppe C	Gruppe G												
Randomisiert:	25	27												
Behandlung erhalten:	25	25												
Für primären Endpunkt berücksichtigt:	25	25												
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<table> <tr> <th></th><th>Gruppe C</th><th>Gruppe G</th></tr> <tr> <td>Randomisiert, aber nicht behandelt:</td><td>0</td><td>2</td></tr> <tr> <td>Vorzeitiger Abbruch der</td><td>2</td><td>0</td></tr> </table>		Gruppe C	Gruppe G	Randomisiert, aber nicht behandelt:	0	2	Vorzeitiger Abbruch der	2	0			
	Gruppe C	Gruppe G												
Randomisiert, aber nicht behandelt:	0	2												
Vorzeitiger Abbruch der	2	0												

		Behandlung: - unerwünschtes Ereignis 1 0 - anderer Grund 1 0 Vorzeitiger Abbruch der Studie: 1 1 - Lost to follow up 1 0 - Widerruf Einwilligung: 0 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss erster Patient: 14. September 2011 Interim Analyse (Datenbank geschlossen): 04. September 2012 Datum des Interim-Berichts: 13. Dezember 2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde aufgrund erhöhter ALT Werte unterbrochen und entsprechend modifiziert. Details dazu sind in Amendment 4 geregelt. Die Studie ist noch laufend.
A: nach CONSORT 2010. B: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und –Morbidity, etc.). c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und -Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen. SOF: Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, RNA: Ribonukleinsäure, KI: Konfidenzintervall, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel.		

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

Figure 8-1. P2938-0721: Disposition of Study Subjects

a other = withdrew consent or enrollment closed (overall or closed to subjects with cirrhosis or a particular genotype)

b DC = discontinued

CONSORT Flow Chart – Studie QUANTUM

Tabelle 5-12 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VALENCE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer 12-wöchigen Sofosbuvir-Behandlung in Kombination mit Ribavirin im Vergleich zu Placebo. Getestet wurde die Hypothese, dass Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin der Placebo-Behandlung, gemessen am Anteil der Patienten, die SVR12 erreichen, überlegen ist.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppel-blinde, parallele, multizentrische Studie der Phase III Die Zuteilung erfolgte im Verhältnis 4:1 zur Sofosbuvir- oder Placebo-Gruppe.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendement 1 (05. Juli 2012)</u> - ??? <u>Amendement 2 (06. Februar 2013)</u> - Basierend auf klinischen Daten der Studie FUSION Entblindung der Studie VALENCE: - Die Therapiedauer bei Patienten mit HCV GT 3 mit SOF/RBV sollte verlängert werden - Neuzuteilung der Gruppen wie folgt: Auflösung des Placebo-Arms. Patienten wurde die Teilnahme an einer separaten Studie angeboten. Trennung der Patienten mit GT2 und GT3 in unterschiedliche Therapiedauer. Patienten mit HCV GT2 und Patienten mit HCV GT3, welche die 12 Wochen der ursprünglichen Therapie bereits abgeschlossen hatten, wurden wie geplant nachbeobachtet. Patienten mit HCV GT3, welche die Therapie noch nicht abgeschlossen hatten, erhielten SOF/RBV für weitere 12 Wochen (insgesamt 24 Wochen) - Weiterführung der Studie als offene, nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studie mit den Gruppen: Gruppe 1 (HCV GT2): SOF/RBV 12 Wochen Gruppe 2 (HCV GT3): SOF/RBV 24 Wochen Ausgewertet wurde die Studie wie ursprünglich geplant für sowohl die ursprünglich randomisierten Gruppen als auch die neu gebildeten Gruppen.
4	Probanden / Patienten	Erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C des Genotyps 2 oder 3, mit oder ohne Zirrhose.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> • Alter: ≥ 18 Jahre. • Diagnose: Chronische HCV Infektion vom Genotyp 2 oder 3 • Zirrhose-Status: Patienten mit oder ohne Zirrhose. Bei Patienten mit Zirrhose war durch eine bildgebende

		Untersuchung der Leber ein hepatozelluläres Karzinom auszuschließen. • Viruslast: HCV RNA $\geq 10^4$ IU/mL • Vorbehandlung: therapienaive oder therapieerfahrene Patienten • Interferon-Klassifizierung: a) Patient lehnt Interferon-Therapie ab oder b) Patient nicht für eine Interferon-Therapie geeignet oder c) Patient ist Interferon-intolerant • BMI ≥ 18 kg/m² <u>Ausschlusskriterien^c:</u> • Chronische Lebererkrankung ohne HCV Ätiologie • Bestehende Hepatitis B oder HIV Infektion. • Vorangegangene oder derzeitige klinische hepatische Dekompensation • Einnahme von nicht erlaubten Medikamenten vor Studienbeginn
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	80 Studienzentren in Österreich, Estland, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Polen, Spanien, Schweden, UK
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Eine Kombinationstherapie aus SOF+RBV bzw. eine entsprechende Placebo-Behandlung wurden über einen Zeitraum von 12 Wochen verabreicht. <u>Sofosbuvir 400 mg:</u> einmal täglich orale Einnahme <u>Ribavirin 200 mg:</u> täglich orale Einnahme verteilt auf 2 Dosen in gewichtsabhängiger Dosierung: • 1000 mg/Tag (5 x 200 mg) für Patienten <75 kg Körpergewicht • 1200 mg/Tag (6 x 200 mg) für Patienten >75 kg Körpergewicht. Dosisanpassungen für Sofosbuvir waren nicht erlaubt; Ribavirin-Dosen konnten entsprechend der Verpackungsbeilage modifiziert werden. <u>Placebo:</u> Identisch aussehende Placebo-Präparate für Sofosbuvir und Ribavirin wurden in gleicher Menge entsprechend dem Dosierungsschema der Studienmedikation verabreicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium SVR12:</u> Anteil der Patienten mit dauerhaften virologischem Ansprechen 12 Wochen nach Therapieabschluss (SVR12), definiert als HCV RNA < LLOQ <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> - Anteil der Patienten mit HCV RNA < LLOQ bei jeder Studienvisite inklusive SVR24 - Absolute Werte und Veränderung zur Baseline der HCV RNA (log₁₀ IU/mL) bis Woche 12 - Anteil der Patienten mit viralem Versagen (<i>virologic</i>

		<i>failure</i>) während der Behandlung definiert als: d) Durchbruch (<i>breakthrough</i>): HCV RNA > LLOQ, nachdem der letzte Behandlungswert oder zwei aufeinander folgenden Werte < LLOQ waren (zweiter Wert kann auch nach Behandlungsende erfasst worden sein) e) Rückschlag (<i>rebound</i>): Erhöhung der HCV RNA um > log₁₀ IU/mL vom tiefsten Wert während der Behandlung, bestätigt durch den letzten Behandlungswert oder zwei aufeinander folgende Werte (zweiter Wert kann auch nach Behandlungsende erfasst worden sein) f) Nichtanschlagen (<i>nonresponse</i>): HCV RNA dauerhaft > LLOQ über 8 Behandlungswochen - Anteil der Patienten mit einem Rezidiv (<i>Relapse</i>) definiert als HCV RNA > LLOQ nach Beendigung der Behandlung nachdem bis zum Ende der Behandlung HCV RNA < LLOQ erreicht wurde, bestätigt durch zwei aufeinander folgende Werte oder den letzten Nachbeobachtungswert. <u>Explorative Zielkriterien</u> - Veränderung der patientenberichteten Lebensqualität, gemessen mittels der Fragebögen SF-36 <u>Zielkriterien zur Sicherheit</u> Erhebungen zur Sicherheit umfassten Erfassung der unerwünschten Ereignisse (UE), Begleitmedikationen, klinische Laborwerte, Vitalfunktionen und ärztliche Untersuchungen. Daten zur Sicherheit wurden pro Behandlungsgruppe zusammengefasst und umfassten alle Ereignisse von der ersten Dosis bis 30 Tage nach der letzten Dosis.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Studie wurde ursprünglich als Placebo-kontrollierte Studie konzipiert, in der die Anwendung von 400 mg Sofosbuvir plus gewichtsabhängig dosiertem Ribavirin über 12 Wochen im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit GT 2 und GT 3 geprüft werden sollte. Nachdem sich in der Studie FUSION abzeichnete, dass Patienten mit einer CHC durch den GT 3 von einer längeren Therapiedauer profitieren, wurde die Studie VALENCE entblindet und das Studiendesign durch das Amendement 2 revidiert: - Patienten mit HCV GT 2 erhalten wie geplant 12 Wochen lang die SOF/RBV Therapie. - Patienten mit HCV GT 3 erhalten statt 12 Wochen jetzt 24 Wochen lang eine SOF/RBV Therapie. Patienten die zu diesem Zeitpunkt die ursprünglichen 12 Wochen schon beendet hatten, werden wie geplant weiter beobachtet. - Patienten, die der Placebo-Gruppe zugeordnet waren, brachen die Studie vorzeitig ab und konnten an einer separaten Studie (GS-US-334-0109) teilnehmen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen	Eine geplante Fallzahl von 320 Patienten in der aktiven Gruppe

	bestimmt?	und 80 Patienten in der Placebo-Gruppe liefert eine 99 % Power, um einen 45% bzw. 5% Unterschied der SVR12-Raten zwischen beiden Gruppen bei Anwendung eines zweiseitigen Chi-Quadrat-Test mit Kontinuitätskorrektur und einem Signifikanzniveau von 0,05 nachzuweisen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Zwischenanalysen vorgesehen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels eines interaktiven Web Response Systems (IWRS) anhand dessen die Patienten zufällig einer der Behandlungsgruppen zugeteilt wurden.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Eine Stratifizierung erfolgte nach - Zirrhose-Status (ja / nein), - Vorbehandlung (therapieerfahren / therapienaiv) und
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Geheimhaltung der Behandlungsfolge bis zur Zuteilung war gegeben.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Doppel-blinde Studie, bei der nach Abschluss des Screenings a) die Patienten b) Behandler und c) Beurteiler der Zielgröße verblindet waren.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Placebo-Präparate von Sofosbuvir und Ribavirin waren identisch in Aussehen, Form und Größe, waren identisch verpackt und wurden nach dem selben Dosierungsschema verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und	<u>Primäres Zielkriterium SVR12:</u> Die SVR12-Raten zwischen den 2 Gruppen (SOF+RBV versus

	sekundären Zielkriterien	Placebo) wurden mittels CMH verglichen, stratifiziert nach Vorbehandlung (therapienaiv oder therapieerfahren) und dem Vorliegen einer Zirrhose zum Zeitpunkt des Screenings. Überlegenheit wurde gezeigt, wenn der zweiseitige CMH einen p-Wert <0.05 erreicht. Die Überlegenheit einer Behandlung mit SOF+RBV über Placebo hinsichtlich des primären Endpunktes SVR12 wurde jeweils separat in den Subgruppen therapienaiver und therapieerfahrener Patienten, stratifiziert nach dem Vorliegen einer Zirrhose zum Zeitpunkt des Screenings, anhand eines Cochran-Mantel-Haenszel-Test geprüft. Zur Korrektur einer falsch-positiven <i>family-wise</i> Fehlerrate wurde eine sequentielle Testprozedur angewendet. Im Falle einer Überlegenheit in der Full-Analysis-Population, wurde der Behandlungserfolg zuerst in der Subgruppe der therapienaiven Patienten und anschließend in der Subgruppe der therapieerfahrenen Patienten jeweils mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 verglichen. <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Für den Anteil von Patienten mit HCV RNA < LLOQ über die Zeit wurde pro Behandlungsgruppe gezeigt. Weitere sekundäre Endpunkte wurden deskriptiv zusammengefasst.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalysen</u> Es wurden Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt SVR12 durchgeführt, um den Einfluss von demographischen und krankheitsbedingten Faktoren zu untersuchen: • Alter (< 50 Jahre / ≥ 50 Jahre) • Geschlecht (männlich / weiblich) • Rasse (schwarz / nicht schwarz) • Ethnische Gruppe (lateinamerikanisch / nicht lateinamerikanisch) • Zirrhose (ja / nein) • HCV Genotyp (GT2 / GT3) • Baseline HCV RNA (< 6 log₁₀ IU/mL, ≥ 6 log₁₀ IU/mL) • Baseline BMI (< 30 kg/m², ≥ 30 kg/m²) • Region (US / nicht US) • Baseline ALT (≤ 1.5 × ULN, > 1.5 × ULN) • IL28B Genotyp (CC / nicht CC) • Vorbehandlung (therapienaiv / therapieerfahren) Punktschätzer und 95% exakte Konfidenzintervalle (berechnet mittels der Clopper-Pearson Methode) der SVR12-Raten für jede Gruppe und Subgruppe sowie für die Differenz (SOF+RBV minus PEG+RBV) der SVR12-Raten zwischen den Behandlungsgruppen werden für jede Subgruppe dargestellt. Forest Plots zeigen graphisch Schätzungen und 95% Konfidenzintervalle für die Therapieunterschiede (SOF+RBV minus PEG+RBV) der SVR12-Raten für jede Subgruppe.
Resultate		

13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Die Studie ist derzeit noch laufend. Der Patientenfluss der Studie wird nach Abschluss der Studie final dargestellt. Angaben zu ein- und ausgeschlossenen Patienten nebst Begründung sind in den folgenden Items 13a und 13b beschrieben.																																							
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden 419 Patienten randomisiert und erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation, wurden also für die Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt: Plazebo: 85 Patienten GT2 SOF/RBV 12 Wochen: 73 Patienten GT3 SOF/RBV 12 Wochen: 11 Patienten GT3 SOF/RBV 24 Wochen: 250 Patienten																																							
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<table><thead><tr><th></th><th>Plazebo</th><th>GT2 12 W</th><th>GT3 12 W</th><th>GT3 24 W</th></tr></thead><tbody><tr><td>N</td><td>85</td><td>73</td><td>11</td><td>250</td></tr><tr><td>Vorzeitiger Abbruch der Behandlung:</td><td>81</td><td>0</td><td>3</td><td>4</td></tr><tr><td>- durch Sponsor abgebrochen*:</td><td>79</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>- Widerruf Einwilligung:</td><td>0</td><td>0</td><td>2</td><td>2</td></tr><tr><td>- UE:</td><td>1</td><td>0</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>- Lost to follow up:</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td></tr></tbody></table> *Die Studie wurde im Rahmen des Amendement 2 entblindet und die Patienten neuen Studiengruppen zugeordnet. Der Plazebo-Arm wurde aufgelöst und Patienten der Plazebo-Gruppe eine Behandlung unter einem separaten Protokoll angeboten.						Plazebo	GT2 12 W	GT3 12 W	GT3 24 W	N	85	73	11	250	Vorzeitiger Abbruch der Behandlung:	81	0	3	4	- durch Sponsor abgebrochen*:	79	0	0	0	- Widerruf Einwilligung:	0	0	2	2	- UE:	1	0	1	1	- Lost to follow up:	1	0	0	1
	Plazebo	GT2 12 W	GT3 12 W	GT3 24 W																																					
N	85	73	11	250																																					
Vorzeitiger Abbruch der Behandlung:	81	0	3	4																																					
- durch Sponsor abgebrochen*:	79	0	0	0																																					
- Widerruf Einwilligung:	0	0	2	2																																					
- UE:	1	0	1	1																																					
- Lost to follow up:	1	0	0	1																																					
14	Aufnahme / Rekrutierung																																								
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss erster Patient: Ausschluss letzter Patient: Datum des Berichts:																																							
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Laufende Studie																																							

a: nach CONSORT 2010.

b: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und -kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und -Morbidity, etc.).

c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und –Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen.

SOF: Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, PEG: pegyliertes Interferon, LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, RNA: Ribonukleinsäure, IWRS: interaktives Web Response System, ALT: Alanin-Aminotransferase, ULN: oberer Normwert, SF-36: Short Form (36) Gesundheitsfragebogen, FDA: Food and Drug Administration, NS5B: nicht strukturelles Protein 5B, CLDQ-HCV: Chronic Liver Disease Questionnaire-Hepatitis C Virus, FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, WPAI: Hep C: Work Productivity and Activity Impairment: Hepatitis C.

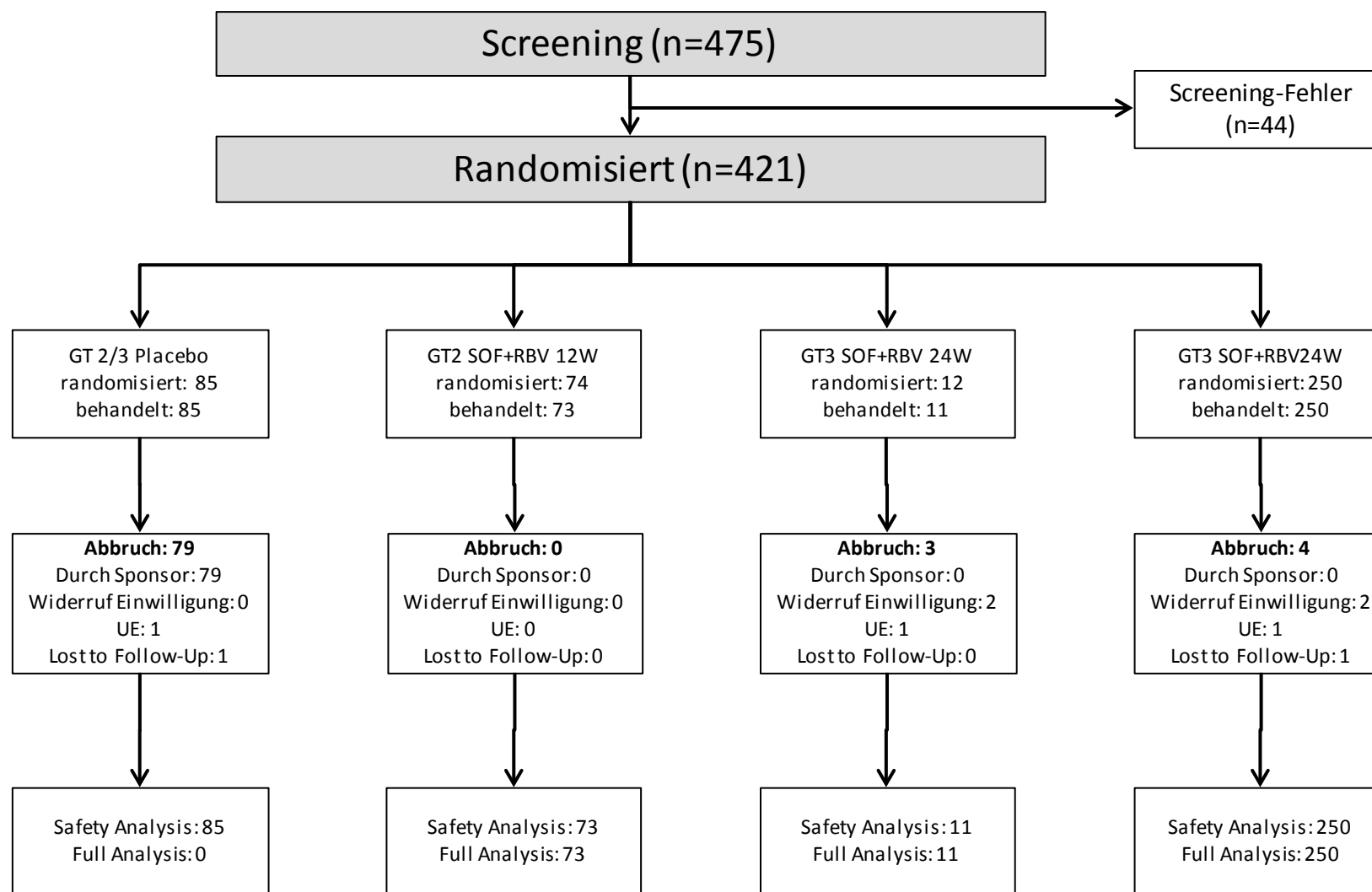


Tabelle 5-13 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ACCELERATE

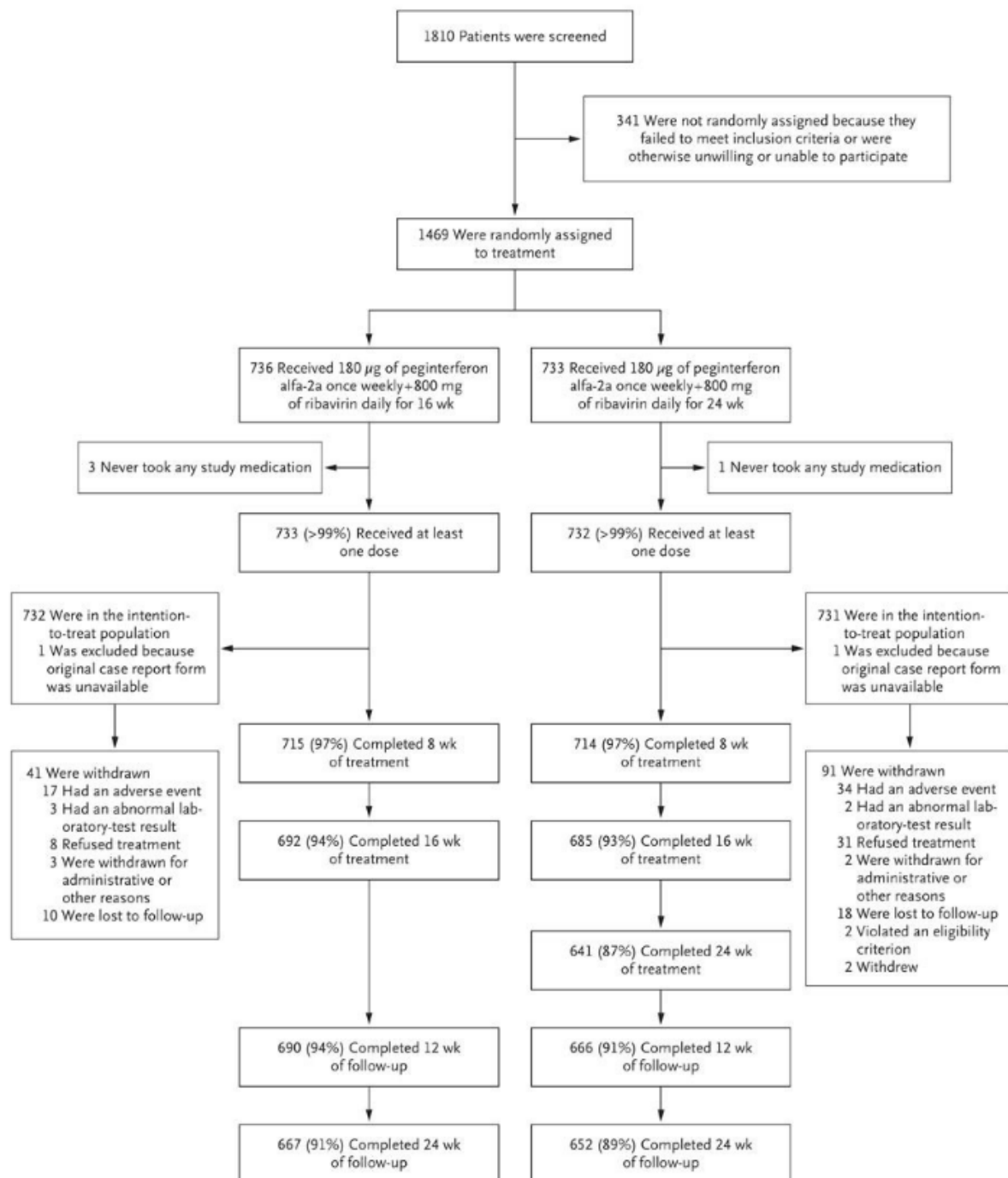
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Es wurde die Wirksamkeit der Standardtherapie mit reduzierter Dauer (24 Wochen versus 16 Wochen) hinsichtlich der SVR24 Rate untersucht. Die Hypothese war, dass die Wirksamkeit einer verkürzten Therapiedauer nicht schlechter als bei der Standardtherapie ist. Die Nicht-Unterlegenheitsgrenze wurde auf 6% definiert.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multi-zentrische Studie der Phase IV. Patienten wurden zu gleichen Teilen in die beiden Studienarme randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben zu relevanten Änderungen der Studienmethodik nach Studienbeginn.
4	Probanden / Patienten	Therapienaive, erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion vom Genotyp 2 und 3.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> • Alter: ≥ 18 Jahre. • Diagnose: Chronische HCV Infektion vom Genotyp 2 und 3 • Zirrhose-Status: keine Angaben. • Viruslast: >600 IU/mL. • Vorbehandlung: therapienaive Patienten <u>Ausschlusskriterien^c:</u> • Andere Lebererkrankungen • HIV Infektion • Hepatozelluläres Karzinom • Schwerwiegende Depression oder andere schwere psychische Erkrankungen • Klinisch signifikante kardiovaskuläre oder renale Erkrankungen • Nicht kontrolliertes Anfallsleiden • Schwere Retinopathie
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	132 Studienzentren in USA, Australien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Neuseeland, Puerto Rico und Spanien.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Patienten wurden zu gleichen Teilen auf die beiden Studienarme verteilt. Alle Patienten erhielten die Standard-Kombinationstherapie aus PEG2a und Ribavirin. Patienten der Gruppe A erhielten die Therapie über eine verkürzte Dauer von 16 Wochen; Patienten der Gruppe B wurden über 24 Wochen

		behandelt. <u>Pegyliertes Interferon alpha-2a</u> : 180 µg pro Woche als subkutane Injektion; <u>Ribavirin</u> : 400 mg täglich orale Einnahme verteilt auf 2 Dosen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium:</u> - Anteil der Patienten mit SVR24 <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> - Anteil der Patienten mit einem schnellen virologischen Ansprechen in Woche 4 - Anteil der Patienten mit virologischen Ansprechen während der Behandlung (unterschiedliche Zeitpunkte) - Anteil der Patienten mit einem virologischen Ansprechen zum Ende der Behandlung - Anteil der Patienten mit SVR12 - Anteil der Patienten mit Relapse
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurde keine Änderung der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Nicht-Unterlegenheitsgrenze wurde unter der Annahme einer SVR-Rate von 80% in der 24-Wochen Gruppe von 6% in eine Odds Ratio von 0,70 konvertiert. Auf dieser Basis wurden die beiden Gruppen als gleich angesehen, wenn das untere Limit des 95% KI der Odds Ratio wenigstens 0,70 betrug. Die geplante Fallzahl von 700 Patienten pro Behandlungsarm basiert auf der Annahme einer SVR-Rate von 80% in beiden Gruppen, einer statistischen Power von 80% und einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben zu Zwischenanalysen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentralisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte in 4er Blöcken. Es wurde stratifiziert nach: - HCV Genotyp - Land
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax	Dies war eine offene Studie, es erfolgte keine Geheimhaltung der Randomisierungssequenz. Über die Dauer der Behandlung war die Studie doppel-blind. In Woche 16 wurde der Investigator per Telefon über die Zuordnung informiert. Patienten beider Behandlungsarme erhielten die gleiche

	/ Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Medikation. Nach Woche 16 wurde die Behandlung der Patienten in Gruppe a (verkürzte Behandlungsdauer) abgeschlossen, bei Patienten der Gruppe B (Standard) bis Woche 24 weitergeführt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine weiteren Angaben.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Dies war eine offene Studie. Über die Dauer der Behandlung war die Studie doppel-blind. In Woche 16 wurde der Investigator per Telefon über die Zuordnung für die Weiterbehandlung informiert.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend. Alle Patienten erhielten die gleiche Medikation über eine unterschiedliche Dauer.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analyse des primären Endpunktes:</u> Die Analyse des primären Endpunktes wurde auf Basis der per Protokoll Population durchgeführt. SVR Raten wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test stratifiziert nach Genotyp und Land analysiert. Die Odds Ratio und 95% KIs wurden geschätzt. Die Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Genotyp wurde mittels Breslow-Day Test stratifiziert nach Genotyp ermittelt. <u>Analyse der sekundären Endpunkte:</u> Ergebnisse zu virologischen Ansprechraten wurden gleichermaßen wie der primäre Endpunkt analysiert. <u>Analyse der Sicherheit:</u> In die Analyse der Sicherheit wurden alle behandelten Patienten eingeschlossen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Schrittweise, Rückwärts- und logistische Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um den Effekt von Behandlungs- und Vorbehandlungsfaktoren auf das virologische Ansprechen zu untersuchen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer	1810 Patienten wurden gescreent, 1469 Patienten wurden einer

	für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	der Behandlungsgruppen zugeordnet: Gruppe A (16 Wochen): 736 Patienten Gruppe B (24 Wochen): 733 Patienten 3 Patienten aus Gruppe A und 1 Patienten aus Gruppe B nahmen keine Dosis der Studienmedikation ein (keine Angaben on Gründen) und wurden aus der Analyse der Sicherheit ausgeschlossen. Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten wurden für die Analyse des primären Endpunktes in die Intent-to-Treat Population eingeschlossen. Ein Patient aus jeder Gruppe wurde wegen des fehlenden CSR aus der mITT ausgeschlossen.																														
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<table> <thead> <tr> <th></th><th>Gruppe A</th><th>Gruppe B</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten in mITT:</td><td>732</td><td>731</td></tr> <tr> <td>Vorzeitiger Abbruch:</td><td>41</td><td>91</td></tr> <tr> <td>- unerwünschtes Ereignis</td><td>17</td><td>34</td></tr> <tr> <td>- abnormale Laborwerte</td><td>3</td><td>2</td></tr> <tr> <td>- verweigerten die Behandlung</td><td>8</td><td>31</td></tr> <tr> <td>- administrative / andere Gründe:</td><td>3</td><td>2</td></tr> <tr> <td>- Lost to follow up:</td><td>10</td><td>18</td></tr> <tr> <td>- Einschlusskriterium verletzt:</td><td>0</td><td>2</td></tr> <tr> <td>- Einwilligung zurückgezogen:</td><td>0</td><td>2</td></tr> </tbody> </table>		Gruppe A	Gruppe B	Patienten in mITT:	732	731	Vorzeitiger Abbruch:	41	91	- unerwünschtes Ereignis	17	34	- abnormale Laborwerte	3	2	- verweigerten die Behandlung	8	31	- administrative / andere Gründe:	3	2	- Lost to follow up:	10	18	- Einschlusskriterium verletzt:	0	2	- Einwilligung zurückgezogen:	0	2
	Gruppe A	Gruppe B																														
Patienten in mITT:	732	731																														
Vorzeitiger Abbruch:	41	91																														
- unerwünschtes Ereignis	17	34																														
- abnormale Laborwerte	3	2																														
- verweigerten die Behandlung	8	31																														
- administrative / andere Gründe:	3	2																														
- Lost to follow up:	10	18																														
- Einschlusskriterium verletzt:	0	2																														
- Einwilligung zurückgezogen:	0	2																														
14	Aufnahme / Rekrutierung																															
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss erster Patient: November 2003 Abschluss letzter Patient: September 2006																														
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.																														
A: nach CONSORT 2010. B: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und –Morbidity, etc.). c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und -Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen. PEG2a: Pegyliertes Interferon alpha-2a, RBV: Ribavirin, LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, RNA: Ribonukleinsäure, Konfidenzintervall, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel, LOD: Limit of Detection.																																

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



CONSORT Flow Chart – Studie ACCELERATE

Tabelle 5-14 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Ascione 2010

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich von Wirksamkeit und Sicherheit von Peginterferon alfa-2a vs Peginterferon alfa-2b bei Patienten mit chronischer Hepatitis C
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte offene Studie, Parallel, Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht angegeben
4	Probanden / Patienten	In Bezug auf Interferon therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: • ALT > 1,5fach ULN für mindestens 6 Monate • Leberbiopsie während der letzten 12 Monate • Schwangerschaftstest negativ • Kontrazeption während Therapie und 6 Monate danach • Kein Alkohol während der letzten 6 Monate Ausschlusskriterien: • Hämoglobin < 120g/L • Neutrophilenzahl < 1,5 x 10⁹/L oder Thrombozyten < 70x10⁹/L • Serum-Kreatinin außerhalb der Norm • HBV-positiv • HIV-positiv • Andere Ursache für Lebererkrankung als CHC • Leberdekompensation in der Anamnese • Klinisch relevante Depression oder bestimmte andere Erkrankungen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Keine Angaben zur Organisation; Italien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe A Peginterferon alfa-2a 180 µg wöchentlich subkutan und Ribavirin täglich. Gruppe B Peginterferon alfa-2b 1,5µg pro kg KG wöchentlich subkutan und Ribavirin täglich. In beiden Gruppen wurde Ribavirin gewichtsabhängig gegeben (1000 mg/Tag bei <75 kg KG, 1200 mg/Tag bei >75 kg KG). Die Behandlungsdauer betrug 24 Wochen für HCV-GT 2 und 3

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		und 48 Wochen für GT 1 und 4.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt: SVR24 (kein Nachweis von HCV-RNA 24 Wochen nach Ende der Behandlung) Keine weiteren Angaben
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde so bestimmt, dass mit 80%iger Power ein Unterschied von mindestens 15% zwischen den Vergleichsgruppen bestimmt werden konnte.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computer-erzeugte Randomisierungsliste
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine Angaben
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuteilung wurde dem Prüfarzt von einem unabhängigen Wissenschaftler mitgeteilt, der lediglich den HCV-Genotypen des Patienten kannte.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht	Offene Studien

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Interventionen waren identisch und unterschieden sich nur dadurch, dass eine Gruppe Peginterferon alfa-2a, die andere Gruppe alfa-2b erhielt
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Häufigkeit der Ereignisse wurde durch kategoriale Variablen bestimmt und die Unterschiede zwischen den Gruppen mit 95%KI berichtet. χ^2 -Test für kategoriale Variablen, Mann-Whitney-Rank-Sum-Test für kontinuierliche Variablen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisiert wurden jeweils 160 Patienten in jede Gruppe b) keine Angaben, doch kein Patient „lost to follow up“ c) es wurden alle randomisierten Patienten für die Analyse berücksichtigt
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	kein Patient „lost to follow up“
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Patienten wurden zwischen März 2004 und Dezember 2006 gescreent
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Soweit der Publikation zu entnehmen, endete die Studie wie geplant nach Behandlung und Nachbeobachtung aller randomisierten Teilnehmer
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Die Angaben reichen nicht aus zur Erstellung eines Flow-Charts.

Tabelle 5-15 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ADVANCE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit von Telaprevir in Kombination mit Ribavirin und pegyliertem Interferon (PEG) mit verschiedener Behandlungsdauer, verglichen mit PEG und Ribavirin alleine bei Patienten mit chronischer Hepatitis C.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, parallele, mutizentrische Studie der Phase III Die Zuteilung erfolgte im Verhältnis 1:1:1 zu folgenden Gruppen: Gruppe 1: Telaprevir + Ribavirin + PEG für 8 Wochen, gefolgt von Placebo + Ribavirin + PEG für 4 Wochen Gruppe 2: Telaprevir + Ribavirin + PEG für 12 Wochen Gruppe 3: Placebo + Ribavirin + PEG für 12 Wochen
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendment 1 (???)</u> - Es wurden in Ausnahmefällen Patienten mit Abweichungen von den Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossen, die nach Rücksprache mit medizinischen Monitoren als nicht klinisch signifikant erachtet wurden. - Die Bestimmung des Parameters „Virusdurchbruch“ wurde in „virologisches Versagen“ geändert, die Teilnehmer wurden entblindet. - Der Zeitpunkt der Entblindung der HCV RNA-Ergebnisse wurde von Woche 72 auf Woche 28 geändert. <u>Amendment 2 (05. 05. 2009)</u> - Der Anteil der Patienten mit HCV RNA < LLOQ 24 Wochen nach der <i>tatsächlich erhaltenen</i> letzten Dosis wurde als sekundärer Endpunkt zugefügt. - Anteil der Patienten mit Rückfall (<i>Relapse</i>), definiert als Patienten mit HCV RNA < LLOQ bei Behandlungsende (End-of-Treatment), die nach während der Nachbeobachtung HCV RNA > LLOQ haben
4	Probanden / Patienten	Erwachsene, therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C des Genotyps 1, mit oder ohne Zirrhose.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> • Alter: ≥ 18 Jahre. • Diagnose: Chronische HCV Infektion vom Genotyp 1 • Zirrhose-Status: Patienten mit oder ohne Zirrhose. • Vorbehandlung: therapienaive Patienten <u>Ausschlusskriterien^c:</u> • Kontraindikation gegen PEG- oder RBV-Behandlung. • Chronische Lebererkrankung ohne HCV Ätiologie • Bestehende Hepatitis B oder HIV Infektion.

		• Diagnose oder Verdacht auf ein hepatozelluläres Karzinom • Vorliegen einer bösartigen Tumorerkrankung oder derzeitige Untersuchung zur Abklärung • Vorangegangene schwerwiegende psychiatrische Erkrankung • Vorangegangene Organtransplantation • Vorangegangene oder derzeitige klinische hepatische Dekompensation • Vorangegangene oder derzeitige klinische Zustände, Erkrankungen oder Medikationen, die zum Studienausschluss führen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	123 Studienzentren in USA, Argentinien, Australien, Österreich, Kanada, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Polen, Puerto Rico, Spanien, UK
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Eine Kombinationstherapie aus Telaprevir + PEG + RBV bzw. PEG + RBV alleine (Placebo) wurden über einen Zeitraum von 12 Wochen verabreicht. In diesen ersten Wochen erhielten Patienten gemäß der Randomisierung folgende Behandlungsschemen: Gruppe 1: Telaprevir + Ribavirin + PEG für 8 Wochen, gefolgt von Placebo + Ribavirin + PEG für 4 Wochen Gruppe 2: Telaprevir + Ribavirin + PEG für 12 Wochen Gruppe 3: Placebo + Ribavirin + PEG für 12 Wochen Die Gesamtbehandlungsdauer richtete sich nach der erweiterten virologischen Ansprechrate eRVR (undetektierbare HCV RNA zu Woche 4 und 12) und betrug entweder 24 oder 48 Wochen: Telaprevir-Patienten, mit eRVR, erhielten PEG + RBV für weitere 12 Wochen (Gesamt 24 Wochen). Telaprevir-Patienten, ohne eRVR sowie Placebo-Patienten erhielten PEG + RBV für weitere 36 Wochen (Gesamt 48 Wochen). Die Medikation erfolgte in folgender Dosierung: <u>Telaprevir 750 mg:</u> orale Einnahme alle 8 Stunden nach dem Essen. <u>Ribavirin 200 mg:</u> täglich orale Einnahme verteilt auf 2 Dosen in gewichtsabhängiger Dosierung: • 1000 mg/Tag (5 x 200 mg) für Patienten <75 kg Körpergewicht • 1200 mg/Tag (6 x 200 mg) für Patienten >75 kg Körpergewicht. Dosisanpassungen für Telaprevir waren nicht erlaubt; PEG- und Ribavirin-Dosen konnten entsprechend der Verpackungsbeilage modifiziert werden. <u>Placebo:</u> Identisch aussehende Placebo-Präparate für Telaprevir wurden in gleicher Menge entsprechend dem Dosierungsschema der Studienmedikation verabreicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und	<u>Primäres Zielkriterium SVR24:</u>

	sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Anteil der Patienten mit dauerhaften virologischem Ansprechen 24 Wochen nach Therapieabschluss (SVR24), definiert als nicht detektierbare HCV RNA <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> - Anteil der Patienten mit HCV RNA < LOD in Woche 72 (entspricht SVR24 für Patienten mit 48 Wochen Behandlungsdauer und SCR 48 für Patienten mit 24 Wochen Behandlungsdauer) - eRVR: Anteil Patienten mit HCV RNA < LOD in Wochen 4 und 12 - Anteil der Patienten mit HCV RNA < LOD in Woche 12 - Anteil der Patienten mit HCV RNA < LOD bei Ende der Behandlung - SVR12 - Anteil der Patienten mit Virusdurchbruch: a) ein HCV RNA Anstieg um >1 log₁₀ während der Behandlung im Vergleich zum niedrigsten aufgenommenen, bestätigten Wert während der Behandlung (bestätigt an zwei aufeinanderfolgenden Messungen) oder b) HCV RNA Level von >100 IU/mL während der Behandlung (bestätigt an zwei aufeinanderfolgenden Messungen) bei einem Teilnehmer, der vorher keine detektierbare HCV RNA hatte. - Anteil der Patienten mit einem Rezidiv (<i>Relapse</i>) definiert als HCV RNA > LOD 24 Wochen nach Beendigung der Behandlung nachdem bis zum Ende der Behandlung HCV RNA < LOD erreicht wurde <u>Explorative Zielkriterien</u> - Aminosäuresequenz der HCV NS3 Proteasedomain - Pharmakokinetische und Pharmakodynamische Parameter - Lebensqualität mittels der Fragebögen FSS, EQ-5D, Work Productivity Survey, zusätzlich erforderliche ärztliche Untersuchungen <u>Zielkriterien zur Sicherheit</u> Erhebungen zur Sicherheit umfassten Erfassung der unerwünschten Ereignisse, Begleitmedikationen, klinische Laborwerte, Vitalfunktionen und ärztliche Untersuchungen. Daten zur Sicherheit wurden pro Behandlungsgruppe zusammengefasst und umfassten alle Ereignisse von der ersten Dosis bis 30 Tage nach der letzten Dosis.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die sekundären Endpunkte wurden überarbeitet, sodass sie die Anwendung des eRVR Kriteriums widerspiegeln. Es wurde der sekundärer Endpunkt SVR24 nach der <i>tatsächlichen</i> letzten Dosis und ein entsprechender zusätzlicher Besuch hinzugefügt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf einer angenommenen Antwortrate (SVR24) von 50% in Gruppe 3 (Kontrollgruppe) und 64% in den Gruppen 1

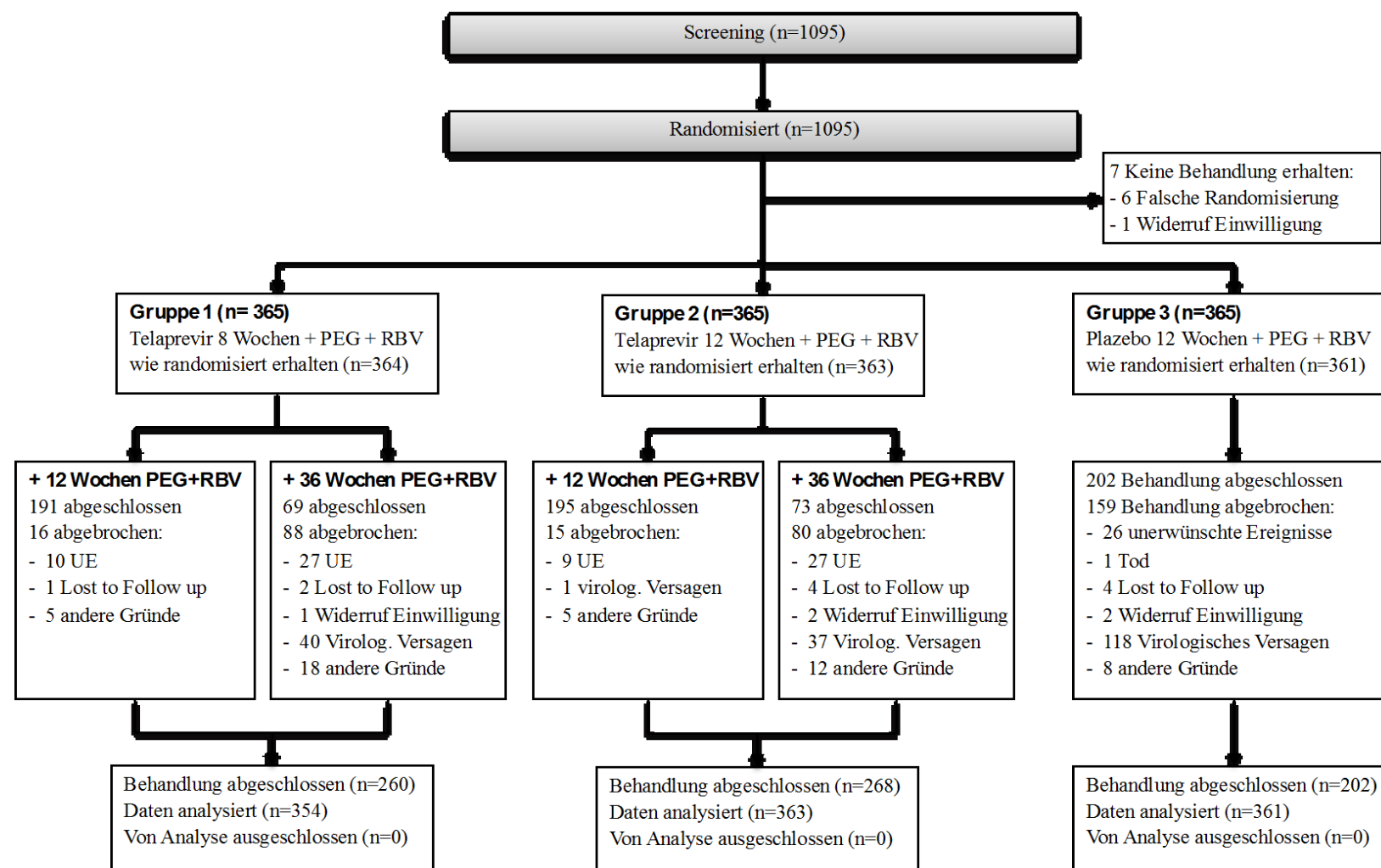
		und 2 wurde anhand eines 2-seitigen Kontinuitäts-korrigierten Chi-Quadrat-Test berechnet (Signifikanzniveau 5%, angepasst für multiple Vergleiche), dass bei einer Gruppengröße von 350 Patienten in jeder Gruppe eine 92%ige Ergebnissicherheit für statistisch signifikante Unterschiede bestehen würde.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Ein externes, unabhängiges <i>Independent Data Monitoring Committee</i> führte 3 geplante Prüfungen der Studiendaten durch, um die Sicherheit und Verträglichkeit der Studiendosierungen zu überprüfen und das Wohlergehen der Patienten zu gewährleisten. Die Interims-Analyse der Sicherheitsdaten wird von einer unabhängigen Statistik-Gruppe durchgeführt. Es wurden keine Interimsanalysen zu Wirksamkeitsdaten durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels eines interaktiven Web Response Systems (IWRS) anhand dessen die Patienten zufällig einer der Behandlungsgruppen zugeteilt wurden.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung: die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 auf die drei Gruppen randomisiert. Stratifizierung erfolgte nach: - nach Genotyp 1 Subtyp (1a / 1b / andere) - Baseline-Viruslast (HCV RNA <800.000 IU/mL / ≥800.000 IU/mL).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte an Tag 1 mittels eines IWRS. Geheimhaltung bis zur Zuteilung war gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung	Doppelblinde Studie, bei der nach Abschluss des Screenings a) die Patienten, b) Behandler und c) Beurteiler der Zielgrößen bis Woche 52 verblindet waren. Die HCV RNA-Ergebnisse waren bis Woche 28 verblindet, danach wurden sie für die Behandler und Teilnehmer entblindet.

	vorgenommen?	Das individuelle Monitoring der viralen Antwort wurde bis Woche 28 von einem nicht verblindeten Reviewer übernommen. Nach Woche 52 (d.h. nach der Behandlung aller Gruppen) erhielten bestimmte Mitglieder des Studienteams des Sponsors die HCV RNA-Ergebnisse. Dieses Team kannte aber die Behandlungszuteilung nicht. Virologen, d.h. keine Mitglieder des Studienteams, kannten die Behandlungszuordnung und erhielten HCV RNA-Ergebnisse während der Studiendurchführung.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Placebo-Präparate von Telaprevir waren identisch in Aussehen, Form und Größe, waren identisch verpackt und wurden nach demselben Dosierungsschema verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primäres Zielkriterium SVR24:</u> Die Anteile der Patienten mit SVR24 wurden verglichen anhand der Odds Ratio, berechnet mittels einer logistischen Regression mit SVR24 als abhängige Variable und Behandlung, Genotyp 1 Subtyp und Baseline HCV RNA Plasmalevel als Faktoren. Die Ergebnisse werden mit p-Werten und KIs der Odds Ration zwischen der Placebo-Kontrollgruppe und jeder Telaprevir-Gruppe verglichen. Eine zusätzliche Analyse mittel CMH-Test wird durchgeführt. <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Der Anteil der Patienten mit nicht nachweisbarer HCV RNA in Woche 72 wurde dargestellt und anhand der gleichen Methode analysiert, wie der primäre Endpunkt. Alle anderen binären Endpunkte wurden in gleicher Weise dargestellt und analysiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Zusätzliche Analysen wurden zur virologischen Ansprechrate durchgeführt: <u>Subgruppenanalysen</u> Vergleichende Subgruppenanalysen werden für die mit Telaprevir behandelten Patienten, die eRVR erreichten und daher PEG+RBV für nur 24 Wochen erhielten, durchgeführt. • Alter (≤ 45 / >45 Jahre und ≤ 60 / > 60 Jahre) • Rasse (kaukasisch / schwarz / asiatisch / andere) • Ethnische Gruppe (lateinamerikanisch / nicht lateinamerikanisch) • HCV Genotyp 1 Subtyp (1a / 1b / anderer) • Baseline HCV RNA (< 800.000 IU/mL / ≥ 800.000 IU/mL) • Leberkrankheitsstatus (keine oder minimale Fibrose / portale Fibrose / hochgradige Fibrose / Zirrhose) • Baseline BMI (< 25 kg/m² / ≥ 25 kg/m² und < 30 kg/m² / ≥ 30 kg/m²) • Medizinische Vorgeschichte (Diabetes ja / nein) • Region (Nordamerika / Europa / andere) Ergebnisse der mit Telaprevir behandelten Patienten, die kein eRVR erreichten, wurden mit deskriptiver Statistik

		zusammengefasst. Eine Sensitivitätsanalyse des primären Endpunktes wurde mit demselben logistischen Model, wie oben beschrieben, durchgeführt. Die Interaktionsterme des Haupteffekts waren in dem Model enthalten.			
Resultate					
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)				
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden		1	2	3
		Randomisiert:	365	365	365
		Behandlung erhalten:	364	363	361
		Für primären Endpunkt berücksichtigt:	364	363	361
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen		1	2	3
		Randomisiert, aber keine Behandlung erhalten	1	2	4
		Vorzeitiger Abbruch der Behandlung:	104	95	159
		- virologisches Versagen:	40	38	118
		- unerwünschtes Ereignis:	37	36	26
		- Lost to Follow up:	3	4	4
		- Widerruf Einwilligung:	1	0	2
		- andere Gründe:	23	17	8
		- Tod:	0	0	1
14	Aufnahme / Rekrutierung				
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss erster Patient: 27. März 2008 Abschluss letzter Patient: 04. Mai 2010			
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.			
A: nach CONSORT 2010. B: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und –Morbidity, etc.). c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und -Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen.					

PEG: pegyliertes Interferon , RBV: Ribavirin, LOD: Nachweisgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, eRVR: erweiterte virologische Ansprechrates, RNA: Ribonukleinsäure, FSS: Fatigue Severity Survey Fragebogen, EQ-5D: Fragebogen zum Gesundheitsstatus, BMI: Body Mass Index, IWRS: interaktives Web Response System, KI: Konfidenzintervall, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel.

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



CONSORT Flow Chart – Studie ADVANCE

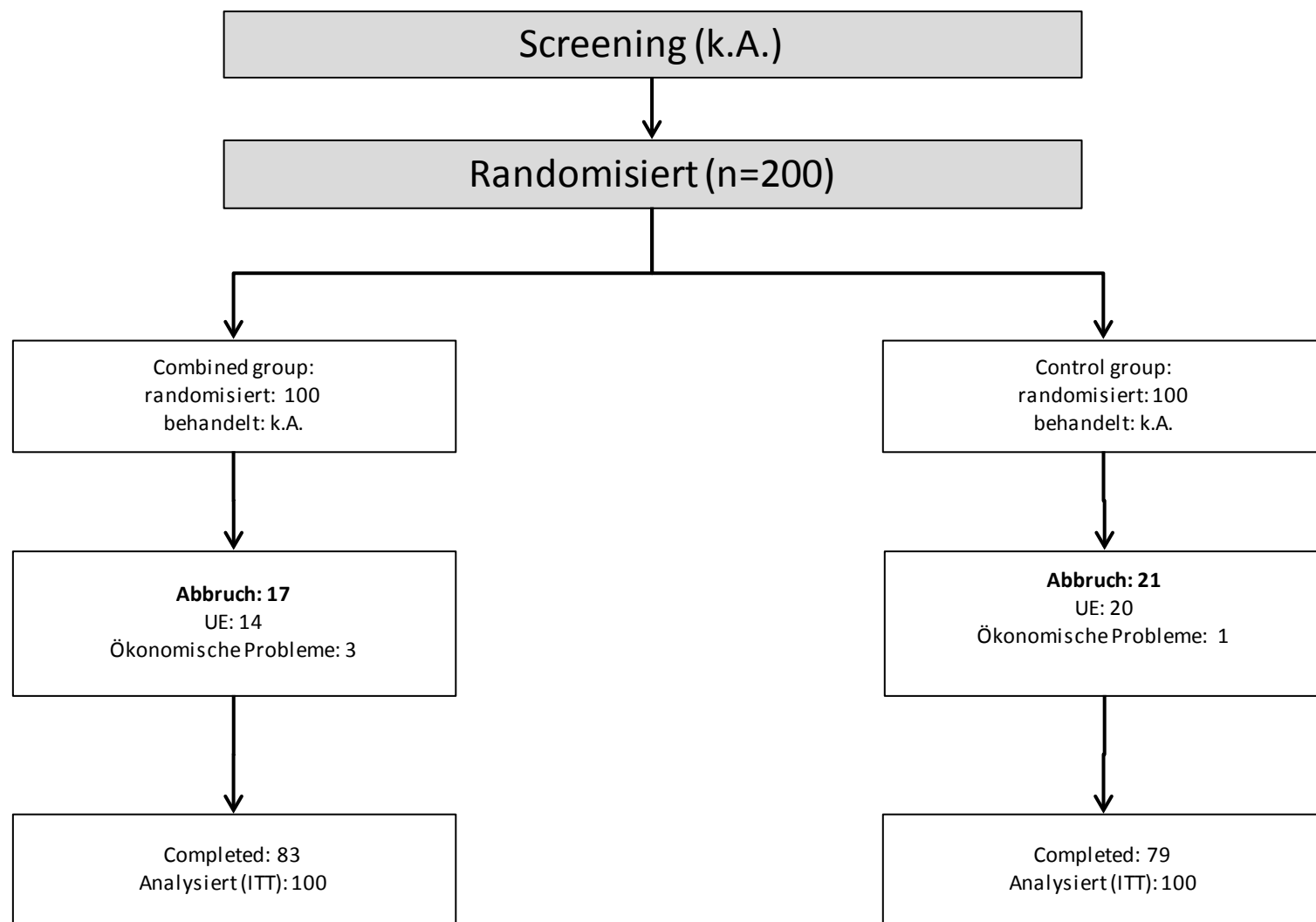
Tabelle 5-16 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Assem 2011

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie hatte das Ziel, der Einfluss einer Kombination aus Pentoxifyllin und hoch-dosiertem Vitamin E auf die HCV-Standardbehandlung (PEG2b+RBV) zu untersuchen, um die Ribavirin-induzierte Anämie und damit die Therapie-Einhaltung sowie die SVR zu verbessern. Es wurde keine statistische Hypothese formuliert.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, einfach verblindete, Plazebo-kontrollierte, parallele, mono-zentrische Studie der Phase IIa. Die Zuteilung erfolgte im Verhältnis 1:1 zu einer der Studiengruppen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben zu relevanten Änderungen der Studienmethodik nach Studienbeginn.
4	Probanden / Patienten	Therapienaive, erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion vom Genotyp 4 und mit signifikanter Fibrose.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> • Alter: ≥ 18 Jahre. • Diagnose: Chronische HCV Infektion vom Genotyp 4 mit signifikanter Fibrose • Zirrhose-Status: Patienten mit oder ohne Zirrhose. Bei Patienten mit Zirrhose war durch eine bildgebende Untersuchung der Leber ein hepatozelluläres Karzinom auszuschließen. • Viruslast: keine Angaben • Vorbehandlung: therapienaive Patienten <u>Ausschlusskriterien^c:</u> • Hepatitis B Infektion • Bestehende hepatozelluläres Karzinom • Dekompensierte Zirrhose • Vorangegangene oder bestehende psychische Erkrankungen • Bestehende Anämie oder Neutropenie oder Thrombozytopenie
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	1 Studienzentrum in Ägypten
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration	Patienten erhielten für die Dauer von 48 Wochen eine der zwei Behandlungen: Gruppe A: PEG2b + Ribavirin + VitE + Pentoxifyllin Gruppe B: PEG2b + Ribavirin + Plazebo

	etc.	<u>Pegyliertes Interferon alpha-2b</u>: 1,5µg pro Woche als subkutane Injektion <u>Ribavirin</u>: täglich orale Einnahme verteilt auf 2 Dosen in gewichtsabhängiger Dosierung: • 1000 mg/Tag (5 x 200 mg) für Patienten <75 kg Körpergewicht • 1200 mg/Tag (6 x 200 mg) für Patienten >75 kg Körpergewicht. <u>Vitamin E</u>: 1000 IU/Tag oral <u>Pentoxifyllin</u>: 800 mg/Tag oral <u>Plazebo</u>: Identisch aussehende Plazebo-Präparate für Vitamin E und Pentoxifyllin wurden in gleicher Menge entsprechend dem Dosierungsschema der Studienmedikation verabreicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium</u>: Abschluss des Studienprotokolls ohne bedeutende Dosis-Reduktionen aufgrund von Anämie. <u>Sekundäre Zielkriterien</u>: - Auftreten von Komplikationen, die zum Abbruch oder Behandlungsversagen führen. - SVR24
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurde keine Änderung der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es war keine Zwischenanalyse vorgesehen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte mittels einer Computer-generierten Tabelle mit zufälligen Nummern.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung	Keine weiteren Angaben.

	gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine weiteren Angaben.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Einfach verblindete Studie, bei der nach Abschluss des Screenings die Patienten verblindet waren. Behandler und Beurteiler der Zielgrößen waren nicht verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Placebo-Präparate waren identisch in Aussehen, Form und Größe, waren identisch verpackt und wurden nach demselben Dosierungsschema verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für quantitative Daten wurden der Mittelwert $\pm$ SD angegeben. Qualitative Daten wurden als relative Anteile angegeben. Unterschiede zwischen den Mittelwerten und Mediane der Gruppen wurden anhand des Student T-Test und des Mann-Whitney-Test untersucht. Die Verbindung zwischen den kategorischen Variablen wurde anhand des Chi-Quadrat Test oder dem exakten Fisher-Test analysiert. Ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben zu weiteren Analysen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Die Publikation liefert keine weiteren Informationen zum Patientenfluss, als unter den folgenden Items 13a und 13b beschrieben. Auf eine graphische Darstellung wird aus diesem Grund verzichtet.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären	Insgesamt wurden 411 Patienten gescreent, 118 der Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, da sie beim Screening eine Hepatitis B Infektion (n=8), dekompensierte Zirrhose (n=11), vorangegangene psychische Probleme (n=18), bestehende Anämie (n=39), bestehende Neutropenie (n=16) oder eine bestehende Thrombozytopenie (n=58) auswiesen oder nicht in die Studienteilnahme einwilligten (n=23). 200 Patienten wurden zu gleichen Teilen in eine der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt:

	Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Gruppe A (PEG2b/RBV + VitE/Pentoxifyllin): 100 Patienten Gruppe B (PEG2b/RBV + Plazebo): 100 Patienten															
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Bis einschließlich Woche 48 brachen 17 Patienten in Gruppe A und 21 Patienten in Gruppe B die Studie ab: <table> <tr> <th></th><th>Gruppe A</th><th>Gruppe B</th></tr> <tr> <td>Patienten in ITT:</td><td>100</td><td>100</td></tr> <tr> <td>Vorzeitiger Abbruch des Studienprotokolls:</td><td>17</td><td>21</td></tr> <tr> <td>- unerwünschtes Ereignis</td><td>14</td><td>20</td></tr> <tr> <td>- ökonomische Probleme</td><td>3</td><td>1</td></tr> </table>		Gruppe A	Gruppe B	Patienten in ITT:	100	100	Vorzeitiger Abbruch des Studienprotokolls:	17	21	- unerwünschtes Ereignis	14	20	- ökonomische Probleme	3	1
	Gruppe A	Gruppe B															
Patienten in ITT:	100	100															
Vorzeitiger Abbruch des Studienprotokolls:	17	21															
- unerwünschtes Ereignis	14	20															
- ökonomische Probleme	3	1															
14	Aufnahme / Rekrutierung																
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss erster Patient: Januar 2008 Abschluss letzter Patient: Mai 2008															
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.															
A: nach CONSORT 2010. B: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und –Morbidity, etc.). c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und -Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen. PEG2b: pegyliertes Interferon alpha-2b, RBV: Ribavirin, VitE: Vitamin E, LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, RNA: Ribonukleinsäure, : Konfidenzintervall, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel, ITT: Intent-to-Treat Population.																	



CONSORT Flow Chart – Studie Assem 2011

Tabelle 5-17 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Benhamou 2011

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie untersuchte die antivirale Aktivität von Telaprevir-basierten Behandlungsregimen (Telaprevir-Monotherapie oder in Kombination mit PEG2a/RBV) bei therapie-naiven Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion vom Genotyp 4. Es wurde keine statistische Hypothese formuliert.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, teilweise verblindete, Placebo-kontrollierte, parallele, mono-zentrische Studie der Phase IIa. Die Zuteilung erfolgte im Verhältnis 1:1:1 zu einer der drei Studiengruppen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben zu relevanten Änderungen der Studienmethodik nach Studienbeginn.
4	Probanden / Patienten	Therapie-naive, erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion vom Genotyp 4.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> • Alter: ≥ 18 Jahre. • Diagnose: Chronische HCV Infektion vom Genotyp 4 mit signifikanter Fibrose • Zirrhose-Status: Patienten ohne Hinweise auf eine Zirrhose. • Viruslast: >10.000 IU/mL • Vorbehandlung: therapie-naive Patienten <u>Ausschlusskriterien^c:</u> • Geschichte oder Hinweise einer Zirrhose • Leberkrankung im Endstadium • Dekompensierte Lebererkrankung • Hepatitis B Infektion • HIV Infektion • Geschichte eines Alkohol- oder Drogenmissbrauchs
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	1 Studienzentrum in Frankreich
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Patienten erhielten für die Dauer von 2 Wochen eine der drei Behandlungen: Gruppe A: TEL Gruppe B: TEL + PEG2a/Ribavirin Gruppe C: Placebo + PEG2a/Ribavirin Anschließend erfolgte eine 48-wöchige Weiterbehandlung mit der Standardtherapie.

		<u>Pegyliertes Interferon alpha-2a:</u> 180µg pro Woche als subkutane Injektion <u>Ribavirin:</u> täglich orale Einnahme verteilt auf 2 Dosen in gewichtsabhängiger Dosierung: • 1000 mg/Tag (5 x 200 mg) für Patienten <75 kg Körpergewicht • 1200 mg/Tag (6 x 200 mg) für Patienten >75 kg Körpergewicht. <u>Telaprevir:</u> 750 mg alle 8 Stunden oral <u>Plazebo:</u> Identisch aussehendes Plazebo-Präparat für Telaprevir wurde in gleicher Menge entsprechend dem Dosierungsschema der Studienmedikation verabreicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium:</u> Frühe virale Kinetik während der zweiwöchigen Behandlungsphase, gemessen als die Veränderung der HCV RNA Last vom Ausgangswert bis Woche 2. <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> - Anteil der Patienten mit SVR24 - Anteil der Patienten mit viralem Durchbruch, definiert als ein Anstieg der HCV RNA um $>1 \log_{10}$ vom Ausgangswert bei Patienten, die eine HCV RNA $<25 \text{ IU/mL}$ erreicht hatten. - Anteil der Patienten mit viralen Relapse, definiert als der Nachweis von HCV RNA während der Nachbeobachtung bei Patienten mit nicht detektierbarer HCV RNA zum Behandlungsende. <u>Zielkriterien zur Sicherheit:</u> Die Inzidenz und Schwere der unerwünschten Ereignisse wurde zu jeder Untersuchung bis zur Nachbeobachtungswoche 4 erfasst. Im Anschluss wurden nur mindestens als „möglichweise im Zusammenhang mit der Studien stehend“ kategorisierte UE und UE mit einer Schwere von mindestens Grad 3 erfasst.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurde keine Änderung der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlbestimmung beruht auf der Annahme einer SD von 1,34 (basierend auf Daten einer vorhergehenden Studie mit Patienten vom GT1) für die Veränderung der HCV RNA Last vom Ausgangswert bis Woche 2. Mit 8 Patienten in jeder Gruppe liefert diese Methode eine einseitige Präzision von $0,93 \log_{10}$ für das 95% KI des Unterschiedes zur Baseline.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die primäre Analyse wurde durchgeführt, nachdem alle randomisierten Patienten die 2-wöchige Behandlungsphase mit der Studienmedikation abgeschlossen bzw. die Studie vorzeitig abgebrochen hatten. Die finale Analyse wurde durchgeführt, nachdem alle Patienten die gesamte Behandlungsphase abgeschlossen bzw. die Studie

		vorzeitig abgebrochen hatten.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde anhand eines zentralen Systems durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine weiteren Angaben.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine weiteren Angaben.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine weiteren Angaben.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Teilweise verblindete Studie: Gruppe A (Telaprevir-Monotherapie) wurde offen zugeteilt und behandelt. Gruppen B und C wurden verdeckt zugeteilt und waren doppelblind. Patienten und Behandler waren verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Placebo-Präparate waren identisch in Aussehen, Form und Größe, waren identisch verpackt und wurden nach demselben Dosierungsschema verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Keine Angaben zu statistischen Methoden.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben zu weiteren Analysen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden 29 Patienten gescreent, Davon wurden 24 Patienten zu gleichen Teilen in die Studienarme randomisiert (8 Patienten pro Gruppe) und erhielten mindestens eine Dosis der zugeteilten Medikation, weshalb sie für die Auswertung des primären Endpunktes berücksichtigt wurden (<i>Intent-to-Treat Population</i>).																																				
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<table><thead><tr><th></th><th>Gruppe A</th><th>Gruppe B</th><th>Gruppe C</th></tr></thead><tbody><tr><td>Patienten in ITT:</td><td>8</td><td>8</td><td>8</td></tr><tr><td>Vorzeitiger Abbruch der 2 Wochen-Behandlungsphase:</td><td>1^a</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Vorzeitiger Abbruch der Standard-Behandlungsphase:</td><td>6</td><td>1</td><td>3</td></tr><tr><td>- unerwünschtes Ereignis</td><td>2</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>- Lost to follow up</td><td>2</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>- Erreichen des virologischen Endpunktes^c</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>- Nicht kompliant</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td></tr><tr><td>- andere Gründe^b</td><td>2</td><td>0</td><td>0</td></tr></tbody></table> ^aEin Patient brach die 2-wöchige Behandlungsphase aufgrund eines schwerwiegenden UE ab (Cholelithiasis). ^bEin Patient brach die Behandlung mit Einverständnis des Investigator ab; ein Patient brach die Behandlung aufgrund einer Reise ab. ^cInvestigatoren sollten den Abbruch der Standardtherapie in Erwägung ziehen, wenn für Patienten gemäß der Packungsbeilage und nationaler Behandlungs-Guidelines erreichten kein Anlass zur Weiterbehandlung bestand.		Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Patienten in ITT:	8	8	8	Vorzeitiger Abbruch der 2 Wochen-Behandlungsphase:	1 ^a	0	0	Vorzeitiger Abbruch der Standard-Behandlungsphase:	6	1	3	- unerwünschtes Ereignis	2	0	0	- Lost to follow up	2	0	0	- Erreichen des virologischen Endpunktes ^c	0	1	2	- Nicht kompliant	0	0	1	- andere Gründe ^b	2	0	0
	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C																																			
Patienten in ITT:	8	8	8																																			
Vorzeitiger Abbruch der 2 Wochen-Behandlungsphase:	1 ^a	0	0																																			
Vorzeitiger Abbruch der Standard-Behandlungsphase:	6	1	3																																			
- unerwünschtes Ereignis	2	0	0																																			
- Lost to follow up	2	0	0																																			
- Erreichen des virologischen Endpunktes ^c	0	1	2																																			
- Nicht kompliant	0	0	1																																			
- andere Gründe ^b	2	0	0																																			
14	Aufnahme / Rekrutierung																																					
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss erster Patient: Januar 2008 Abschluss letzter Patient: Mai 2008																																				
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.																																				

A: nach CONSORT 2010.

B: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und –Morbidity, etc.).

c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und -Infektionen sowie

ausgeschlossene Begleitmedikationen.

PEG2a: pegyliertes Interferon alpha-2a, RBV: Ribavirin, TEL: Telaprevir, LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, RNA: Ribonukleinsäure, : Konfidenzintervall, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel. ITT: Intent-to-Treat Population.

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

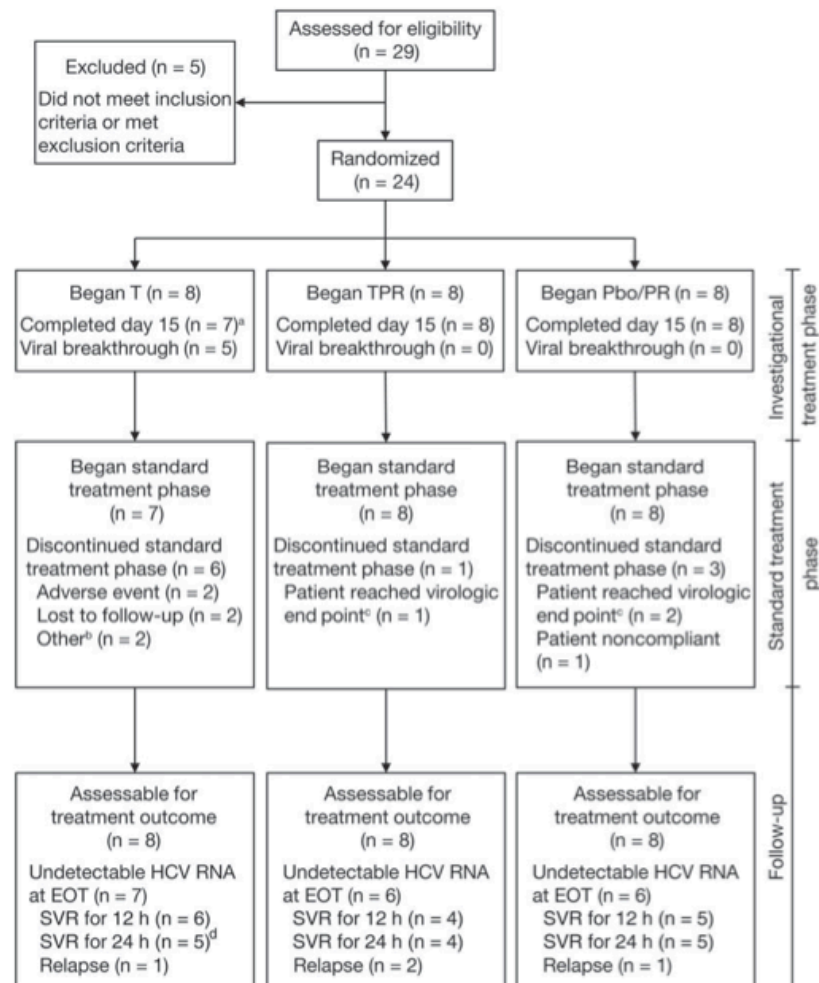


Figure 1. Summary of patient disposition and outcomes. Assessment, randomization, and treatment outcomes for patients taking part in this study. ^aOne patient discontinued treatment because of serious adverse event (cholelithiasis) and terminated the trial. ^bOne patient stopped treatment with the investigator's agreement; 1 patient discontinued treatment due to travel. ^cInvestigators were asked to give consideration to the discontinuation of PR for patients meeting virologic stopping rules according to the approved PR package inserts and national treatment guidelines. ^dOne additional patient had undetectable HCV RNA at follow-up week 12 but was lost to follow-up afterwards and therefore could not be assessed for SVR at follow-up week 24. Abbreviations: EOT, end of treatment; Pbo, placebo; PR, pegylated interferon alfa-2a/ribavirin; SVR, sustained virologic response; T, telaprevir alone; TPR, telaprevir with pegylated interferon alfa-2a/ribavirin.

CONSORT Flow Chart – Studie Benhamou 2013

Tabelle 5-18 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Carrat 2004

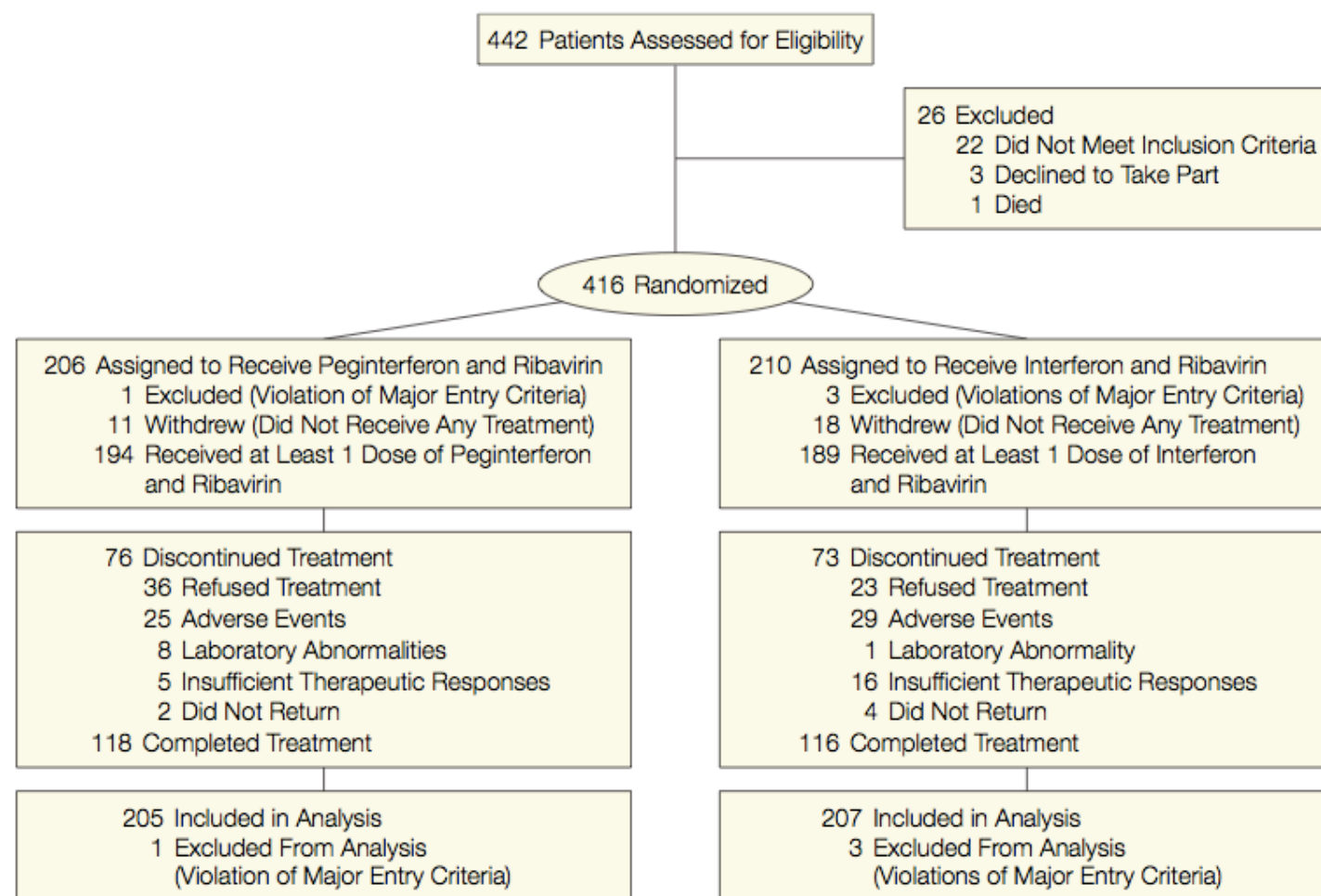
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie war, die Sicherheit und Wirksamkeit einer INF2b+RBV gegenüber der Standardtherapie (PEG2b+RBV) bei Patienten mit chronischer Hepatitis C und einer HIV d zu vergleichen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multi-zentrische Studie der Phase III.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben zu relevanten Änderungen der Studienmethodik nach Studienbeginn.
4	Probanden / Patienten	Therapienaive, erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion und einer HIV Co-Infektion.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> • Alter: ≥ 18 Jahre. • Diagnose: Chronische HCV Infektion und eine HIV Co-Infektion • Zirrhose-Status: mit oder ohne Zirrhose. • Viruslast: keine Angaben. • Vorbehandlung: HCV-therapienaive Patienten, keine oder stabile anti-retrovirale Behandlung der HIV-Infektion <u>Ausschlusskriterien^c:</u> • Neutropenie, Thrombozytopenie oder Anämie • Hinweise auf eine Hepatitis B Infektion • Dekompensierte Zirrhose • Serum-Kreatininlevel von $>1,7$ mg/dL • Biliäre, tumorale oder vaskuläre Lebererkrankungen • psychische Erkrankungen • vorangegangenes Ereignis von Anfallsleiden oder kardiovaskulären Erkrankungen • schlecht kontrollierter Diabetes mellitus • Autoimmunerkrankungen • Drogen- oder Alkoholmissbrauch
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	71 Studienzentren in Frankreich.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration	Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert und erhielten entweder PEG2b oder INF2b in Kombination mit RBV über einen Zeitraum von 48 Wochen: Gruppe A: PEG2b+RBV

	etc.	Gruppe B: INF2b+RBV <u>Pegyliertes Interferon alpha-2b:</u> 1,5 µg/kg pro Woche als subkutane Injektion <u>Interferon alpha-2b:</u> 3 Mio Einheiten 3x pro Woche als subkutane Injektion <u>Ribavirin:</u> 400 mg täglich orale Einnahme verteilt auf 2 Dosen
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium:</u> - Anteil der Patienten mit SVR72 <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> - Histologische Verbesserung <u>Zielkriterien zur Sicherheit:</u> Parameter zur Sicherheit umfassten die Erfassung unerwünschter Ereignisse und sicherheitsbezogener Labor-Parameter.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurde keine Änderung der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studie wurde mit einer Power von 80% designt, um einen Unterschied von 15% (=klinisch relevant) zwischen hinsichtlich der SVR72 zwischen den Gruppen (von 20% versus 35% auf 40% versus 55%) mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 zu detektieren.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben zu Zwischenanalysen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine weiteren Angaben.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Der Randomisierungscode wurde mittels einem computergesteuertem Zufallsgenerator erstellt, der zufällige Nummern in permutierten Blöcken der Größe 2, 4, 6 und 8 generierte. Die Randomisierungsliste wurde vom Medizinischen Monitor verschlossen aufbewahrt. Der Medizinische Monitor teilte die Teilnehmer nach Review der Eignungskriterien einer Behandlungsgruppe zu. Die zugeteilte Behandlung wurde dem Investigator vor der Verabreichung der ersten Dosis mitgeteilt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter;	Die war eine offene Studie, es erfolgte keine Geheimhaltung der Zuteilung. Virologische und histologische Endpunkte wurden durch verblindete Personen erhoben. Proben der Biopsie vor Behandlung wurden vor der Behandlung analysiert und

	zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	anschließend codiert, um mit denen aus Woche 72 verglichen zu werden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine weiteren Angaben.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Dies war eine offene Studie, weder Patienten noch Behandler waren verblindet. Virologische und histologische Endpunkte wurden durch verblindete Personen erhoben. Proben der Biopsie vor Behandlung wurden vor der Behandlung analysiert und anschließend codiert, um mit denen aus Woche 72 verglichen zu werden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Der Cochran-Mantel-Haenszel Test (oder der exakte Fisher-Test) wurde verwendet, um kategorische Werte zwischen den Behandlungsgruppen stratifiziert nach Studienzentrum zu vergleichen. Der Wilcoxon Rank-Summen Test wurde verwendet, um quantitative Variablen zwischen den Gruppen zu vergleichen. Der Mac-Nemar Chi-Quadrat Test oder der Wilcoxon Signed-Rank Test wurde verwendet, um alle Vor- und Nachbehandlungs-Charakteristika zu vergleichen. Alle statistischen Test waren zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von 0,05.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Logistische Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um den Einfluss der Behandlung und Patientencharakteristika auf das virale Ansprechen zu untersuchen. Parameter mit einem p-Wert <0,2 in der Univariat-Analyse wurden für multivariate Modelle, die auf einer der Rückwärts-Elimination basieren, herangezogen. Adjustierte Odds Ratios wurden in genäherte Risk Ratios (RR) transformiert, um eine Überschätzung häufiger Ereignisse auszugleichen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe,	Insgesamt wurden 442 Patienten gescreent, davon erfüllten 416 Patienten die Einschlusskriterien und wurden zu einer der beiden Gruppen randomisiert:

	die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Gruppe A: 205 Patienten Gruppe B: 207 Patienten 4 Patienten wurden nach der Randomisierung ausgeschlossen (3 Patienten waren HCV RNA negativ, 1 Patient hatte bereits eine Interferon-Therapie erhalten) und 29 Patienten zogen die Einwilligung zurück, bevor die Medikation begann. 206 Patienten der Gruppe A und 210 Patienten der Gruppe B erhielten die Behandlung wie vorgesehen. Ein Patient der Gruppe A und drei Patienten der Gruppe B wurden aus der Analyse des primären Endpunktes ausgeschlossen, da sie gegen ein bedeutendes Einschlusskriterium verstießen.																											
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<table> <tr> <th></th><th>Gruppe A</th><th>Gruppe B</th></tr> <tr> <td>Patienten behandelt:</td><td>206</td><td>210</td></tr> <tr> <td>Patienten in ITT:</td><td>205</td><td>27</td></tr> <tr> <td>Vorzeitiger Abbruch:</td><td>76</td><td>73</td></tr> <tr> <td>- Behandlung verweigert</td><td>36</td><td>23</td></tr> <tr> <td>- unerwünschtes Ereignis</td><td>25</td><td>29</td></tr> <tr> <td>- abnorme Laborwerte</td><td>8</td><td>1</td></tr> <tr> <td>- ungenügende Wirksamkeit</td><td>5</td><td>16</td></tr> <tr> <td>- Lost to follow up</td><td>2</td><td>4</td></tr> </table>		Gruppe A	Gruppe B	Patienten behandelt:	206	210	Patienten in ITT:	205	27	Vorzeitiger Abbruch:	76	73	- Behandlung verweigert	36	23	- unerwünschtes Ereignis	25	29	- abnorme Laborwerte	8	1	- ungenügende Wirksamkeit	5	16	- Lost to follow up	2	4
	Gruppe A	Gruppe B																											
Patienten behandelt:	206	210																											
Patienten in ITT:	205	27																											
Vorzeitiger Abbruch:	76	73																											
- Behandlung verweigert	36	23																											
- unerwünschtes Ereignis	25	29																											
- abnorme Laborwerte	8	1																											
- ungenügende Wirksamkeit	5	16																											
- Lost to follow up	2	4																											
14	Aufnahme / Rekrutierung																												
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss erster Patient: Februar 2000 Abschluss letzter Patient: Oktober 2003																											
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.																											
A: nach CONSORT 2010. B: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und –Morbidity, etc.). c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und -Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen. NTZ: Nitazoxanid, PEG2a: Pegyliertes Interferon alpha-2a, RBV: Ribavirin, LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C Virus, SVR: anhaltendes virologisches Ansprechen, RNA: Ribonukleinsäure, Konfidenzintervall, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel, LOD: Limit of Detection.																													

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



CONSORT Flow Chart – Studie Carrat 2004

Tabelle 5-19 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Ferenci 2008

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Es wurde die Wirksamkeit der Standardtherapie mit reduzierter RBV-Dosis (400 mg versus 800 mg) hinsichtlich der SVR24 Rate untersucht. Die Hypothese war, dass es keinen Unterschied in der Wirksamkeit gibt. Beide RBV-Dosierungen wurden als gleichwertig hinsichtlich der Wirksamkeit (SVR24) betrachtet, wenn das die untere Grenze des 95% KI größer als -15% war.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multi-zentrische Studie der Phase IV. Patienten wurden zu gleichen Teilen in die beiden Studienarme randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben zu relevanten Änderungen der Studienmethodik nach Studienbeginn.
4	Probanden / Patienten	Therapienaive, erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion vom Genotyp 2 und 3.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> • Alter: ≥ 18 Jahre. • Diagnose: Chronische HCV Infektion vom Genotyp 2 und 3 • Zirrhose-Status: keine Zirrhose. • Viruslast: keine Angaben. • Vorbehandlung: therapienaive Patienten <u>Ausschlusskriterien^c:</u> • Leberzirrhose der Klasse B oder C (Child-Pugh) • HIV Infektion • Dekompensierte Lebererkrankung • Chronische Lebererkrankung anderer Ursache als CHC
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	21 Studienzentren in Österreich.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Patienten wurden zu gleichen Teilen auf zwei Gruppen verteilt, die über einen Zeitraum von 24 Wochen mit PEG2a und RBV400 oder RBV 800 behandelt wurden. <u>Pegyliertes Interferon alpha-2a:</u> 180 µg pro Woche als subkutane Injektion; <u>Ribavirin:</u> Gruppe A: 800 mg oral bid Gruppe B: 400 mg oral bid <u>Anmerkung:</u>

		Die originale Studie (beschrieben unter http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01258101) umfasste zwei weitere Gruppen, in denen Patienten die jeweiligen Therapieregimes über einen Zeitraum von 16 Wochen erhielten. Diese werden in der Publikation von Ferenci 2008 nicht berücksichtigt, es liegen keine weiteren Informationen oder Ergebnisse dazu vor und werden aus diesem Grund nicht in diesem Dossier berücksichtigt).
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium:</u> - Anteil der Patienten mit SVR24 <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> - Sicherheit der Behandlung <u>Anmerkung:</u> Die originale Studie (beschrieben unter http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01258101) umfasste weitere sekundäre Endpunkte. Diese werden in der Publikation von Ferenci 2008 nicht präsentiert, es liegen keine weiteren Informationen oder Ergebnisse dazu vor und werden aus diesem Grund nicht in diesem Dossier berücksichtigt).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurde keine Änderung der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde eine SVR Rate von 78% in beiden Gruppen angenommen und dass der maximal akzeptierbare Unterschied 15% beträgt. Mit einer Fallzahl von 192 Patienten mit Genotyp 3 wird mit einer Power von 80% und einem Signifikanzniveau von 5% bei Anwendung eines einseitigen Äquivalenz-Testverfahrens der Anteile gezeigt, dass kein Unterschied zwischen den Gruppen besteht. Die Fallzahl wurde auf Basis von Patienten mit GT3 kalkuliert, Patienten mit GT2 wurden solange mit eingeschlossen, bis die errechnete Fallzahl von Patienten mit GT3 erreicht wurde.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben zu Zwischenanalysen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentralisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte in Blöcken. Es wurde stratifiziert nach: - HCV Genotyp (GT2 versus GT3) - Ausgangs HCV RNA Viruslast (≤800.000 versus >800.000 IU/mL)
9	Randomisierung, Geheimhaltung	Dies war eine offene Studie, es erfolgte keine Geheimhaltung

	der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	der Randomisierungssequenz.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine weiteren Angaben.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Dies war eine offene Studie. Weder Patienten, noch Behandler oder Endpunkterheber waren verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analyse des primären Endpunktes:</u> Die Analyse des primären Endpunktes wurde auf Basis der Intent to Treat Population durchgeführt. Der Gruppenunterschied hinsichtlich der SVR Raten wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel Test stratifiziert nach Genotyp und Viruslast anhand der Per Protokoll Population berechnet und das 95% KI angegeben. Die beiden Gruppen wurden als gleichwertig betrachtet, wenn die untere Grenze des KI größer als -15% war. <u>Analyse der sekundären Endpunkte:</u> Für Ergebnisse zu virologischen Ansprechraten zum Ende der Behandlung wurde das zweiseitige 95% KI angegeben.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Eine multiple logistische Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um den Einfluss von Ausgangsvariablen auf die SVR Rate zu untersuchen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	291 Patienten wurden gescreent, 282 Patienten wurden einer der Behandlungsgruppen zugeordnet:

	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Gruppe A (PEG2a/RBV800): 141 Patienten Gruppe B (PEG2a/RBV400): 141 Patienten Alle randomisierten Patienten erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation und wurden für die Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt.																								
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<table> <thead> <tr> <th></th><th>Gruppe A</th><th>Gruppe B</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten in mITT:</td><td>141</td><td>141</td></tr> <tr> <td>Vorzeitiger Abbruch:</td><td>13</td><td>22</td></tr> <tr> <td>- unerwünschtes Ereignis</td><td>5</td><td>6*</td></tr> <tr> <td>- nicht compliant:</td><td></td><td>18</td></tr> <tr> <td>- Abbruch aufgrund Protokollverletzung:</td><td></td><td>2</td></tr> <tr> <td>- Patient musste ins Gefängnis:</td><td></td><td>1</td></tr> <tr> <td>- Einwilligung zurückgezogen:</td><td></td><td>3</td></tr> </tbody> </table> Zwei der Patienten, welche die Studie vorzeitig aufgrund von UE in Woche 14 und 18 abgebrochen hatten, erschienen zur Nachbeobachtung und waren jeweils in Woche 24 und 48 HCV RNA negativ.		Gruppe A	Gruppe B	Patienten in mITT:	141	141	Vorzeitiger Abbruch:	13	22	- unerwünschtes Ereignis	5	6*	- nicht compliant:		18	- Abbruch aufgrund Protokollverletzung:		2	- Patient musste ins Gefängnis:		1	- Einwilligung zurückgezogen:		3
	Gruppe A	Gruppe B																								
Patienten in mITT:	141	141																								
Vorzeitiger Abbruch:	13	22																								
- unerwünschtes Ereignis	5	6*																								
- nicht compliant:		18																								
- Abbruch aufgrund Protokollverletzung:		2																								
- Patient musste ins Gefängnis:		1																								
- Einwilligung zurückgezogen:		3																								
14	Aufnahme / Rekrutierung																									
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss erster Patient: Mai 2003 Abschluss letzter Patient: Dezember 2006																								
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.																								
A: nach CONSORT 2010. B: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und –Morbidity, etc.). c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und -Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen. PEG2a: Pegyliertes Interferon alpha-2a, RBV: Ribavirin, LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, RNA: Ribonukleinsäure, Konfidenzintervall, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel, LOD: Limit of Detection.																										

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

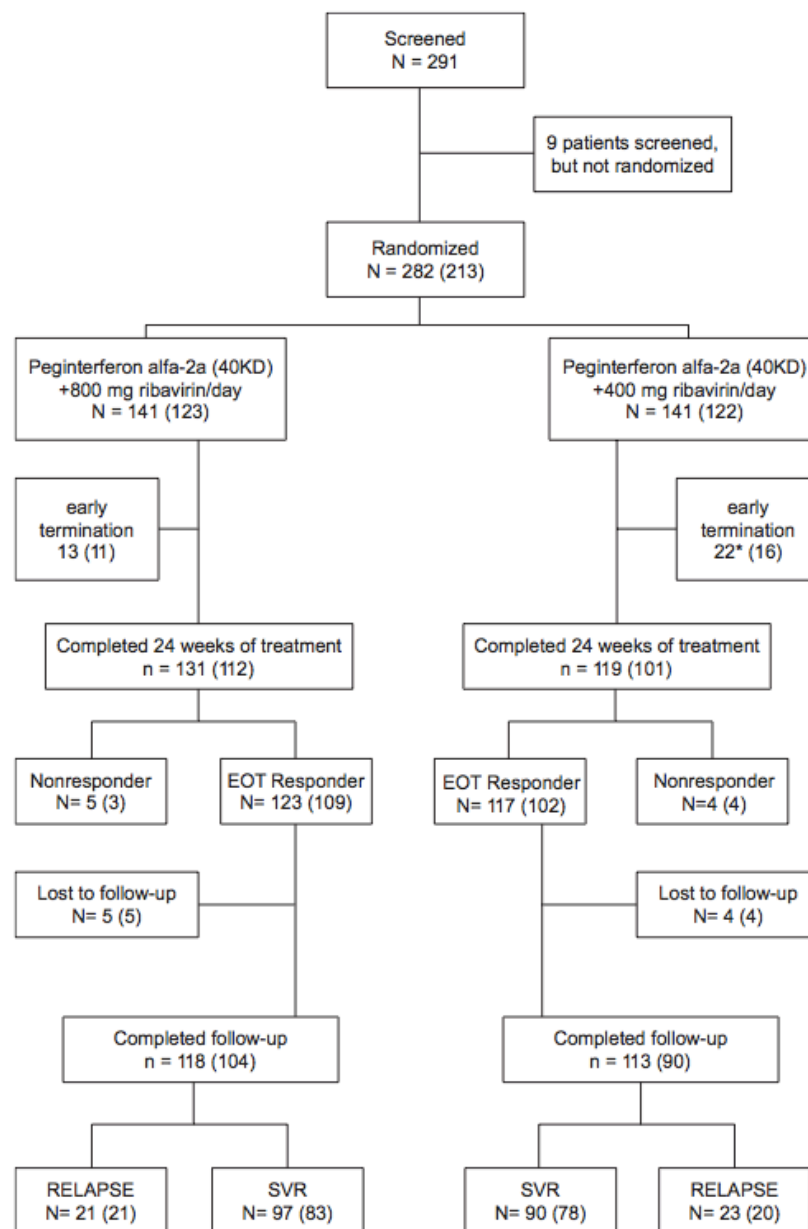


Fig. 1. Flow of patients in the study. Figures in brackets refer to patients with genotype 3. *Two (1) patients who withdrew from treatment prematurely returned for follow-up and were HCV RNA negative in weeks 24 and 48.

CONSORT Flow Chart – Studie Ferenci 2008

Tabelle 5-20 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Foster 2011

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie verglich die antivirale Aktivität einer zweiwöchigen Behandlung mit drei verschiedenen Therapieformen: Telaprevir-Monotherapie, Standardtherapie (PEG2a/RBV) oder Tripletherapie (PEG2a/RBV/TEL) bei Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion von Genotyp 2 oder 3 anhand des frühen virologischen Ansprechens. Da es sich um eine explorative Studie handelt, wurden keine statistischen Hypothesen überprüft.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, teilweise verblindete, kontrollierte, parallele, multi-zentrische Studie der Phase IIa. Patienten wurden zu gleichen Teilen den drei Studienarmen zugeordnet.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben zu relevanten Änderungen der Studienmethodik nach Studienbeginn.
4	Probanden / Patienten	Therapienaive, erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion vom Genotyp 2 oder 3.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> • Alter: ≥ 18 Jahre. • Diagnose: Chronische HCV Infektion vom Genotyp 2 oder 3 • Zirrhose-Status: ohne Zirrhose. • Viruslast: ≥ 10.000 IU/mL. • Vorbehandlung: therapienaive Patienten <u>Ausschlusskriterien^c:</u> • Dekompensierte Lebererkrankung • Anzeichen einer Zirrhose • Andere klinisch relevante Lebererkrankungen • Hinweise auf eine Hepatitis B Infektion • Drogen- oder Alkoholmissbrauch
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	12 Studienzentren in Frankreich, UK, Italien und Schweden.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Patienten wurden entsprechend ihres Genotyps in drei Behandlungs-Gruppen randomisiert, um zwei Wochen lang eine der drei investigativen Therapie-Regimes zu erhalten und anschließend für 22 Wochen (Gruppe B und C) bzw. 24 Wochen (Gruppe A) mit der Standardtherapie weiter behandelt zu werden.

		Gruppe A: Telaprevir Monotherapie Gruppe B: Tripletherapie aus TEL/PEG2a/RBV Gruppe C: Standardtherapie aus Plazebo/PEG2a/RBV <u>Pegyliertes Interferon alpha-2a:</u> 180 µg pro Woche als subkutane Injektion <u>Ribavirin:</u> 400 mg täglich orale Einnahme verteilt auf 2 Dosen <u>Telaprevir:</u> 750 mg oral alle 8 Stunden <u>Plazebo:</u> Identisch aussehendes Plazebo-Präparat für Telaprevir wurde in gleicher Menge entsprechend dem Dosierungsschema der Studienmedikation verabreicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium:</u> - Frühes virales Ansprechen <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> - Anteil der Patienten mit SVR24 - Anteil der Patienten mit viralem Durchbruch - Anteil der Patienten mit Relapse - Virologisches Ansprechen zu unterschiedlichen Zeitpunkten <u>Zielkriterien zur Sicherheit:</u> Parameter zur Sicherheit umfassten die Erfassung unerwünschter Ereignisse und sicherheitsbezogener Labor-Parameter, kardiovaskuläre Sicherheitsendpunkte und Ergebnisse körperlicher Untersuchungen über einen Zeitraum von der ersten Dosis bis 4 Wochen nach der letzten Dosis. Anschließend wurden nur noch Ereignisse, die zumindest möglicherweise mit der Studienmedikation assoziiert waren oder eine Schwere von mindestens Grad 3 hatten.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurde keine Änderung der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Basierend auf einer vorherigen Studie in Patienten mit HCV Infektion vom Genotyp 1 wurde eine Fallzahl von 16 Patienten in jeder Behandlungsgruppe unter der Annahme einer Standardabweichung von 1,34 in der Veränderung der HCV RNA nach 2 Wochen und einem einseitigen 95% KI von 0,66 log ₁₀ des Unterschiedes der HCV RNA gegenüber dem Ausgangswert als ausreichend empfunden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben zu Zwischenanalysen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B.	Die Randomisierung wurde durch ein zentrales

	Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierungssystem durchgeführt. Es erfolgte eine Stratifizierung nach HCV Genotyp. Es wurden separat für jedes Stratum permutierte Blocks erstellt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine weiteren Angaben.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wurde für jede Stratum unter der Aufsicht des Sponsors erstellt. Keine weiteren Angaben zur Aufnahme und Zuteilung der Patienten.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Dies war eine teilweise verblindete Studie: Gruppe A (Telaprevir-Monotherapie) war nicht verblindet. Gruppen B und C (Tripletherapie und Standardtherapie) waren doppelt verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Placebo-Präparate von Telaprevir waren identisch in Aussehen, Form und Größe, waren identisch verpackt und wurden nach demselben Dosierungsschema verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Ein 1-Stichproben T Test wurde retrospektiv durchgeführt, um die mittlere Differenz der HCV RNA Level zwischen Baseline und Tag 3 in der Telaprevir Monotherapie-Gruppe zu untersuchen Für Telaprevir-Plasmakonzentration wurde die <i>Area under the curve</i> über das Dosierungsintervall, Maximum und Minimum und die Zeit bis zum Maximum bis Tag 15 anhand nicht-kompartimentaler Methoden berechnet und anhand WinNonlin Professional analysiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben zu weiteren Analysen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	.

13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden 62 Patienten gescreent, 31 Patienten pro Genotyp. Davon wurden jeweils 26 Patienten pro Stratum randomisiert. Allerdings wurden 3 Patienten mit Genotyp 2 nicht behandelt, da sie fälschlicherweise in die Studie aufgenommen wurden (n=1) bzw. selber die Einwilligung zurück zogen (n=2). Dementsprechend erhielten 23 Patienten mit Genotyp 2 und 26 Patienten mit Genotyp 3 mindestens eine Dosis des zugeordneten Therapieregimes und wurde daher in die Analyse des primären Endpunktes (Intent-to-Treat Population) eingeschlossen : Gruppe A: 17 Patienten Gruppe B: 14 Patienten Gruppe C: 18 Patienten																																								
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<table><tr><td></td><td>Gruppe A</td><td>Gruppe B</td><td>Gruppe C</td></tr><tr><td>Genotyp 2</td><td>(T)</td><td>(TPR)</td><td>(PR)</td></tr><tr><td>Patienten in ITT:</td><td>9</td><td>5</td><td>9</td></tr><tr><td>Vorzeitiger Abbruch:</td><td>3</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>- nicht compliant</td><td>2</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>- Lost to follow up</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Genotyp 3</td><td>(T)</td><td>(TPR)</td><td>(PR)</td></tr><tr><td>Patienten in ITT:</td><td>8</td><td>9</td><td>9</td></tr><tr><td>Vorzeitiger Abbruch:</td><td>0</td><td>1</td><td>0</td></tr><tr><td>- unerwünschtes Ereignis</td><td>0</td><td>1</td><td>0</td></tr></table>		Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Genotyp 2	(T)	(TPR)	(PR)	Patienten in ITT:	9	5	9	Vorzeitiger Abbruch:	3	0	0	- nicht compliant	2	0	0	- Lost to follow up	1	0	0	Genotyp 3	(T)	(TPR)	(PR)	Patienten in ITT:	8	9	9	Vorzeitiger Abbruch:	0	1	0	- unerwünschtes Ereignis	0	1	0
	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C																																							
Genotyp 2	(T)	(TPR)	(PR)																																							
Patienten in ITT:	9	5	9																																							
Vorzeitiger Abbruch:	3	0	0																																							
- nicht compliant	2	0	0																																							
- Lost to follow up	1	0	0																																							
Genotyp 3	(T)	(TPR)	(PR)																																							
Patienten in ITT:	8	9	9																																							
Vorzeitiger Abbruch:	0	1	0																																							
- unerwünschtes Ereignis	0	1	0																																							
14	Aufnahme / Rekrutierung																																									
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss erster Patient: Dezember 2007 Abschluss letzter Patient: Mai 2009																																								
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.																																								

A: nach CONSORT 2010.

B: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und –Morbidity, etc.).

c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und -Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen.

TEL: Telaprevir, PEG2a: Pegyliertes Interferon alpha-2a, RBV: Ribavirin, LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, RNA: Ribonukleinsäure, Konfidenzintervall, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel, LOD: Limit of Detection.

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

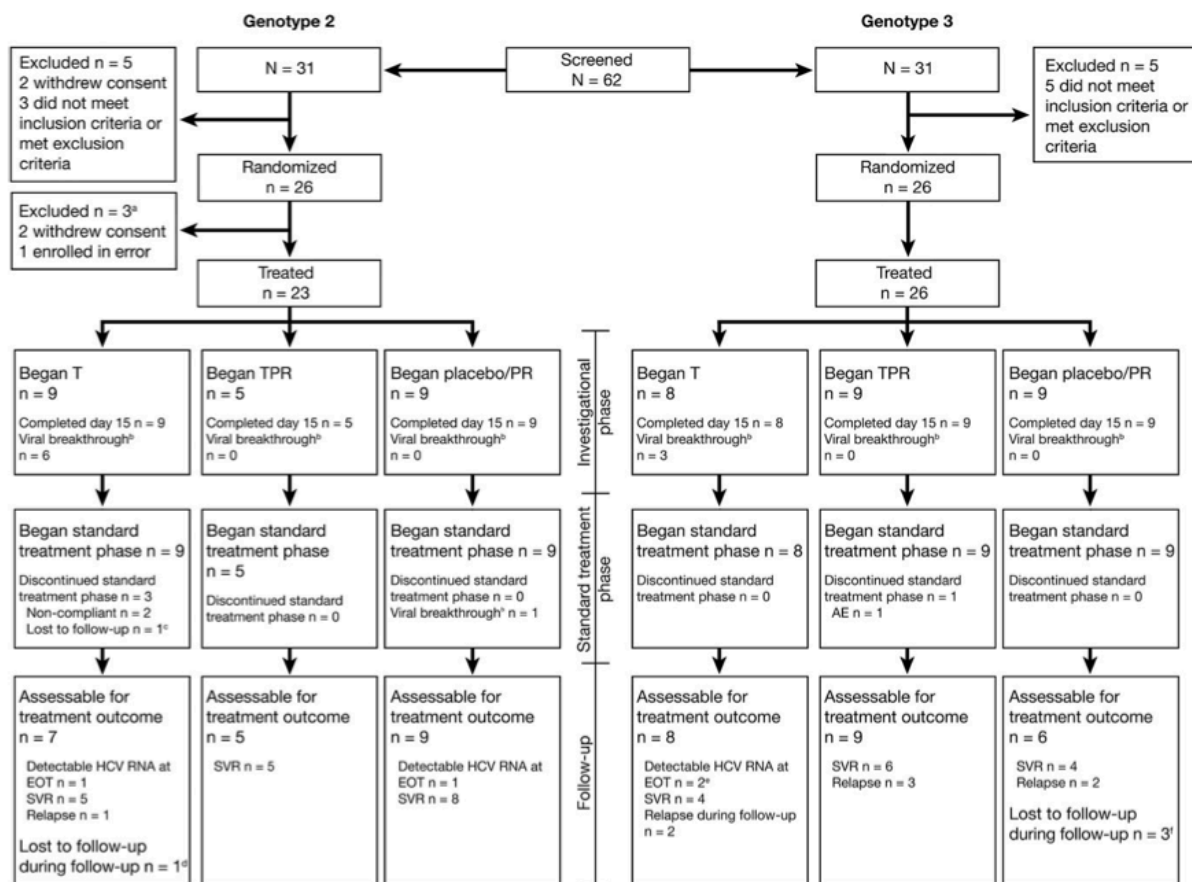


Figure 1. Summary of patient disposition and outcomes. ^aThese 3 patients were randomized to the TPR group and were excluded before first intake of study medication. ^bIncludes confirmed and unconfirmed viral breakthroughs, as described in the Methods section. ^cPatient had detectable HCV RNA at day 15 (last visit), but was subsequently lost to follow-up (Peg-IFN/RBV provided but intake unknown). ^dPatient had undetectable HCV RNA at week 12 after EOT, but was subsequently lost to follow-up. ^eOne patient with detectable HCV RNA at EOT was subsequently lost to follow-up. ^fOne patient had undetectable HCV RNA at EOT, but did not return for any follow-up visits; 2 patients had undetectable HCV RNA at last visit (weeks 4 and 8 after EOT) but were subsequently lost to follow-up.

CONSORT Flow Chart – Studie Foster 2011

Tabelle 5-21 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HALT-C

Es handelt sich nicht um eine kontrollierte Studie. Die Studie wird der Vollständigkeit wegen knapp beschrieben. Die zugrunde liegende Publikation beschreibt lediglich das Ergebnis der Lead-In-Phase, in der alle Teilnehmer gleich behandelt wurden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Wirksamkeit von langfristiger Peginterferon-Therapie zu keiner solchen Therapie bei Patienten mit CHC (fortgeschrittene Fibrose oder Zirrhose) nach erfolgloser Vorbehandlung
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, kontrollierte Studie Parallel; Zuteilungsverhältnis wird nicht berichtet
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: • Positiver Test für HCV • Leberbiopsie innerhalb der letzten 12 Monate • Erfolgreiche Vorbehandlung mit Interferon und Ribavirin Ausschlusskriterien: • Andere zusätzliche Lebererkrankung • Child-Turcotte-Pugh-Score >6 oder Varizenblutung in der Anamnese • HIV-Positiv • i.v. Drogenkonsum • Exzessiver Alkoholkonsum • Vorgeschichte oder akute nicht kontrollierte psychiatrische Erkrankung • Schwangerschaft • Organtransplantation • Laborwerte außerhalb der Norm (Serumkreatinin, Neutrophilenzahl, Thrombozyten, Hämoglobin <11gm/L)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Keine Angabe zur Organisation; USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Lead-In-Phase: Für alle Patienten 180g Peginterferon alfa-2a subkutan einmal wöchentlich und täglich Ribavirin gewichtsabhängig (1000 mg <75 kg KG; 1200mg >75 kg KG). Behandlungsdauer 48 Wochen, sofern nach keine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		HCV-RNA in Woche 20 nachweisbar. Patienten die HCV-RNA-positiv blieben gingen in die Erhaltungsphase der Studie und erhielten 90µg Peginterferon alfa-2a subkutan einmal wöchentlich für weitere 3,5 Jahre oder keine weitere Therapie
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Keine Angabe
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angabe
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angabe
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angabe
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine genaue Angabe
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angabe
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine Angabe
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angabe
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Keine Angabe
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Für den hier beschriebenen Teil der Studie war die Intervention für alle Patienten identisch
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Keine Angabe
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angabe
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Keine Angabe
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Es werden lediglich die Ergebnisse für die 604 Patienten der Lead-In-Phase vorgestellt und keine Angaben zur anschließenden Randomisierung gemacht.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Entfällt
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Aufnahme der Patienten in die Lead-In-Phase zwischen August 2000 und Dezember 2001
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Zum Zeitpunkt der Publikation war die Studie noch nicht beendet
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Die Angaben reichen nicht aus zur Erstellung eines Flow-Charts.

Tabelle 5-22 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hassanein 2004

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie hatte das Ziel zu untersuchen, ob die Kombinationstherapie aus pegyliertem Interferon alpha-2a plus Ribavirin bei der Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion effizienter ist, als die Kombinationstherapie aus Interferon alpha-2b plus Ribavirin oder eine Monotherapie mit pegyliertem Interferon alpha-2a. Die Wirksamkeit der Therapie und die Überprüfung der Hypothese, dass es keine Unterschiede zwischen den drei Behandlungsformen gibt, wurde anhand des anhaltenden

		virologischen Ansprechens 24 Wochen nach Behandlungsende gemessen (SVR24).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, teil-verblinde, kontrollierte, parallele, multizentrische Studie. Die Zuteilung erfolgte im Verhältnis 2:2:1 zur PEG2a/RBV- bzw. INF2b/RBV-Gruppe oder der PEG2a/Plazebo-Gruppe.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben zu relevanten Änderungen der Studienmethodik nach Studienbeginn.
4	Probanden / Patienten	Therapienaive, erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion, mit oder ohne Zirrhose.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> • Alter: ≥ 18 Jahre. • Diagnose: Chronische HCV Infektion • Zirrhose-Status: Patienten mit oder ohne Zirrhose. Bei Patienten mit Zirrhose war durch eine bildgebende Untersuchung der Leber ein hepatozelluläres Karzinom auszuschließen. • Viruslast: HCV RNA ≥ 2.000 Kopien/mL • Vorbehandlung: terapienaive Patienten <u>Ausschlusskriterien^c:</u> • Bestehende Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie • Vorliegen einer HIV Infektion • Vorliegen einer dekompenzierten Lebererkrankung • Serum-Kreatininlevel von $>1,5$ ULN • Schlecht kontrollierte psychische Erkrankung • Alkohol- oder Drogenabhängigkeit innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	81 Studienzentren weltweit
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Patienten erhielten für die Dauer von 48 Wochen eine der drei Behandlungen: Gruppe A: PEG2a + Plazebo Gruppe B: PEG2a + Ribavirin Gruppe C: INF2b + Ribavirin <u>Pegyliertes Interferon alpha-2a:</u> 180µg pro Wochen als subkutane Injektion <u>Interferon alpha-2b:</u> 3 Mio Einheiten 3x pro Wochen als subkutane Injektion <u>Ribavirin:</u> täglich orale Einnahme verteilt auf 2 Dosen in gewichtsabhängiger Dosierung: • 1000 mg/Tag (5 x 200 mg) für Patienten <75 kg

		Körpergewicht 1200 mg/Tag (6 x 200 mg) für Patienten >75 kg Körpergewicht. <u>Plazebo:</u> Identisch aussehende Plazebo-Präparate für Ribavirin wurden in gleicher Menge entsprechend dem Dosierungsschema der Studienmedikation verabreicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium SVR24:</u> Anteil der Patienten mit dauerhaften virologischem Ansprechen 24 Wochen nach Therapieabschluss (SVR24), definiert als HCV RNA < LLOQ <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des SF-36 Fragebogens <u>Zielkriterien zur Sicherheit</u> Erhebungen zur Sicherheit umfassten Erfassung der unerwünschten Ereignisse (UE) und klinische Laborwerte.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurde keine Änderung der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es war keine Zwischenanalyse vorgesehen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte Blockweise (jeweils 5 Patienten). Es erfolgte eine Stratifizierung nach: - Genotyp - Land
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine weiteren Angaben.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die	Keine weiteren Angaben.

	Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Teil-verblindete Studie für Gruppe A und B: a) Patienten, b) Behandler und c) Beurteiler der Zielgrößen waren darüber verblindet, ob RBV oder RBV-Plazebo verabreicht wurde (Gruppe A versus Gruppe B). Es erfolgte keine Verblindung darüber, ob Patienten PEG2a oder INF2b erhielten (Gruppe C).
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Plazebo-Präparate von Ribavirin waren identisch in Aussehen, Form und Größe, waren identisch verpackt und wurden nach demselben Dosierungsschema verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analyse des primäres Endpunktes:</u> Für den primären Endpunkt wurde eine geschlossene Testprozedur angewendet, um einen paarweisen Vergleich zwischen den drei Studienarmen zu erlauben. Die statistische Hypothese, dass keine Unterschiede zwischen den drei Behandlungsarmen bestehen, wurde mit einem Signifikanzniveau von 0,05 getestet. Wenn es einen signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen gab, wurde im Anschluss jeder Behandlungs-Vergleich mit einem Signifikanzniveau von 0,05 getestet. Beide Tests wurden anhand des Cochran–Mantel–Haenszel Test berechnet und gemäß Land und Genotyp stratifiziert (GT1 vs. Andere Genotypen). Da die simulierte Error-Rate bei der Anwendung des CHM zum Test eines Einzel-Stratum für jeden paarweisen Behandlungs-Vergleich bei dieser geschlossenen Testmethode ca. 0,025 betrug, wurde ein zweiseitiges 97,5% KI für die Odds Ratio angegeben. <u>Analyse der sekundären Endpunkte</u> Ein <i>Repeated-measures mixed-model analysis of covariance</i> (ANCOVA) wurde angewandt, um die mittleren SF-36 Scores der adjustierten Gruppen zu vergleichen. Patienten mit mindestens einem Baseline und einem Post-Baseline-Wert wurden für die Analyse berücksichtigt. Die ANCOVA Analyse beinhaltet die fixen Effekte Genotyp, Land, Visite, treatment by visit interaction, und die Baseline-Wert als kontinuierliche Covariante. Die unstrukturierte Varianz/Covarianz-Matrix, die für die Schätzungen herangezogen wurde, wurde anhand der Akaike Informationskriterien (AIC) ausgewählt. Verglichen wurden Ergebnisse zwischen PEG2a/Plazebo und PEG2a/RBV sowie zwischen PEG2a/RBV und INF2b.

12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Schrittweise, Rückwärts- und multiple logistische Regressionsmodelle wurden angewandt, um prognostische Ausgangsfaktoren für SVR zu identifizieren.																																								
Resultate																																										
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Die Publikation liefert keine weiteren Informationen zum Patientenfluss, als unter den folgenden Items 13a und 13b beschrieben. Auf eine graphische Darstellung wird aus diesem Grund verzichtet.																																								
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden 1459 Patienten gescreent, 1149 wurden randomisiert. Patienten, die nicht randomisiert wurden, hatten keine erhöhten ALT Werte, verweigerten die Teilnahme an der Studie oder erfüllten nicht alle Einschlusskriterien. 28 der randomisierten Patienten erhielten keine Studienmedikation, 1121 Patienten erhielten mindestens eine Studienmedikation und wurden für die Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt (Intent-to-treat Population): Gruppe A (PEG2a/Plazebo): 224 Patienten Gruppe B (PEG2a/RBV): 453 Patienten Gruppe C (INF2b/RBV): 444 Patienten																																								
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Bis einschließlich Woche 48 brachen 312 Patienten die Studie ab: <table><thead><tr><th></th><th>Gruppe A</th><th>Gruppe B</th><th>Gruppe C</th></tr></thead><tbody><tr><td>Patienten in ITT:</td><td>224</td><td>453</td><td>444</td></tr><tr><td>Vorzeitiger Abbruch der Studie:</td><td>72</td><td>100</td><td>140</td></tr><tr><td>- unerwünschtes Ereignis</td><td>13</td><td>32</td><td>43</td></tr><tr><td>- mangelnde Wirksamkeit</td><td>49</td><td>34</td><td>59</td></tr><tr><td>- Behandlung verweigert</td><td>5</td><td>15</td><td>22</td></tr><tr><td>- Abnorme Laborwerte</td><td>2</td><td>12</td><td>4</td></tr><tr><td>- Verletzung der Einschlusskriterien</td><td>0</td><td>2</td><td>0</td></tr><tr><td>- Lost to follow up</td><td>3</td><td>5</td><td>7</td></tr><tr><td>- andere Gründe</td><td>0</td><td>2</td><td>3</td></tr></tbody></table> Im Anschluss – von Woche 49 bis einschließlich Woche 72 – brachen weitere 39 Patienten die Studie ab: 6 Patienten der Plazebo-Gruppe (A), 19 Patienten der PEG2a-Gruppe (B) und 14 Patienten der INF2b-Gruppe (C).		Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Patienten in ITT:	224	453	444	Vorzeitiger Abbruch der Studie:	72	100	140	- unerwünschtes Ereignis	13	32	43	- mangelnde Wirksamkeit	49	34	59	- Behandlung verweigert	5	15	22	- Abnorme Laborwerte	2	12	4	- Verletzung der Einschlusskriterien	0	2	0	- Lost to follow up	3	5	7	- andere Gründe	0	2	3
	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C																																							
Patienten in ITT:	224	453	444																																							
Vorzeitiger Abbruch der Studie:	72	100	140																																							
- unerwünschtes Ereignis	13	32	43																																							
- mangelnde Wirksamkeit	49	34	59																																							
- Behandlung verweigert	5	15	22																																							
- Abnorme Laborwerte	2	12	4																																							
- Verletzung der Einschlusskriterien	0	2	0																																							
- Lost to follow up	3	5	7																																							
- andere Gründe	0	2	3																																							
14	Aufnahme / Rekrutierung																																									
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss erster Patient: Februar 1999 Ausschluss letzter Patient: April 2001																																								

14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
	A: nach CONSORT 2010. B: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und –Morbidität, etc.). c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und -Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen. PEG2a: pegyliertes Interferon alpha-2a, INF2b: Interferon alpha-2b, RBV: Ribavirin, LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, RNA: Ribonukleinsäure, : Konfidenzintervall, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel, ITT: Intent-to-Treat Population.	

Die Angaben in der Publikation zur Studie (Hassanein T et al. (2004) The impact of interferon alfa-2a plus ribavirin combination therapy on health-related quality of life in chronic hepatitis C. J Hepatol 40:675-681)reichten nicht aus, um ein CONSORT-Flow-Chart zu erstellen.

CONSORT Flow Chart – Studie Hassanein 2004

Tabelle 5-23 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie JUMP-C

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer 24-wöchigen Response-gesteuerten Triple-Therapie aus Mericitabin in Kombination mit pegyliertem Interferon alpha 2a und Ribavirin bei therapienaiven Patienten mit einer chronischer Hepatitis C Infektion vom Genotyp 1 oder 4. Es wurde keine statistische Hypothese überprüft.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte, parallele, multizentrische Studie der Phase IIb. Die Zuteilung erfolgte im Verhältnis 1:1 zur Mericitabin- oder Plazebogruppe
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben zu relevanten Änderungen der Studienmethodik nach Studienbeginn.
4	Probanden / Patienten	Therapienaive, erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion vom Genotyp 1 oder 4, mit oder ohne Zirrhose.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> • Alter: ≥ 18 Jahre. • Diagnose: Chronische HCV Infektion vom Genotyp 1 oder 4 • Zirrhose-Status: Patienten mit oder ohne Zirrhose. Bei Patienten mit Zirrhose war durch eine bildgebende Untersuchung der Leber ein hepatozelluläres Karzinom auszuschließen. • Viruslast: HCV RNA ≥ 50.000 IU/mL • Vorbehandlung: therapienaive Patienten • BMI ≥ 18 kg/m² <u>Ausschlusskriterien^c:</u> • Hepatitis A oder B Infektion oder eine HIV-Infektion • Bestehende oder vorangegangene andere Erkrankung, die mit einer chronischen Lebererkrankung assoziiert ist • Bestehende oder vorangegangene dekompensierte Lebererkrankung • Vorangegangene Nierenerkrankung
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	25 Studienzentren in USA und Kanada
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Tripletherapie aus Mericitabin und RBV+PEG2a für 24 Wochen und einer anschließenden Response-gesteuerten Weiterbehandlung mit der Standardtherapie RBV+PEG2a. Gruppe A: Mericitabin 1000mg + RBV/PEG2a 24 Wochen

		Gruppe B: Plazebo + RBV/PEG2a 24 Wochen Plazebo-Patienten und Patienten der Gruppe A, die nach 24 Wochen Behandlung keine eRVR (undetektierbare HCV RNA von Woche 4 bis Wochen 22) hatten, erhielten für weitere 24 Wochen die Standardtherapie aus RBV/PEG2a. <u>Mericitabin:</u> 1000 mg täglich orale Einnahme verteilt auf 2 Dosen <u>Ribavirin:</u> täglich orale Einnahme verteilt auf 2 Dosen in gewichtsabhängiger Dosierung: • 1000 mg/Tag (5 x 200 mg) für Patienten <75 kg Körpergewicht • 1200 mg/Tag (6 x 200 mg) für Patienten >75 kg Körpergewicht. <u>Pegyliertes Interferon alpha 2a:</u> 180µg pro Woche als subkutane Injektion <u>Plazebo:</u> Identisch aussehende Plazebo-Präparate für Mericitabin wurden in gleicher Menge entsprechend dem Dosierungsschema der Studienmedikation verabreicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium SVR24:</u> Anteil der Patienten mit dauerhaften virologischem Ansprechen 24 Wochen nach Therapieabschluss (SVR24), definiert als HCV RNA < LLOQ <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> - Anteil der Patienten mit HCV RNA < LLOQ bei jeder Studienvisite inklusive Therapieende, SVR4 und SVR12 - Anteil der Patienten mit Relapse, die bei Therapieende HCV RNA < LLOQ hatten <u>Zielkriterien zur Sicherheit</u> Erhebungen zur Sicherheit umfassten Erfassung der unerwünschten Ereignisse (UE) und klinische Laborwerte. Da präklinische Studien ein Signal bei renalen Ereignissen zeigten, unterlag dieser Bereich im Fokus der Untersuchungen zur Sicherheit von Mericitabin.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurde keine Änderung der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde keine statistische Hypothese getestet. Die geplante Fallzahl von 80 Patienten pro Studienarm resultiert aus Zweckmäßigkeit. Zudem entspricht das 95% KI bei 20% bis 50% bei dieser Fallzahl ungefähr ±9% bis ±11% der binominalen Verteilung.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es war keine Zwischenanalyse vorgesehen.

8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentralisiert über ein interaktives Voice Response System (IVRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es erfolgte eine Stratifizierung nach: - Zirrhose (ja versus nein) - Kreatinin-Clearance
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Eine Computer-generierte Randomisierungsliste wurde beim Sponsor aufbewahrt, die weder das Studienpersonal noch der Investigator hatten einsehen konnten. Die doppelte Verblindung wurde durch passende Placebo-Präparate über die Dauer der Behandlung gewährleistet. Durch das IVRS wurde der Investigator in Woche 24 darüber informiert, ob bei einem Patient (basierend auf den Ergebnissen der eRVR) die Behandlung weitergeführt werden sollte oder nicht.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte zentralisiert über ein interaktives Voice Response System (IVRS). Die Randomisierungsliste verblieb beim Sponsor.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Doppelblinde Studie, bei der nach Abschluss des Screenings a) die Patienten, b) Behandler und c) Beurteiler der Zielgrößen verblindet waren.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Placebo-Präparate von Mericitabin waren identisch in Aussehen, Form und Größe, waren identisch verpackt und wurden nach demselben Dosierungsschema verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Das 95% KI wurde für individuelle Patientenraten mittels der Wilson Score Methode ohne Kontinuitäts-Korrektur kalkuliert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalysen</u> Es wurden Subgruppenanalysen für den Wirksamkeitsendpunkt SVR durchgeführt. Es wurde eine logistische Regression durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen SVR und prädiktiven Variablen bei 1) Patienten mit GT1a oder GT1b und 2) Unterschiede bei Patienten mit SVR und jenen mit Relapse nach SVR zu untersuchen. Betrachtete prädiktive Variablen umfassten: • Genotyp (1a versus 1b) in der SVR-Analyse

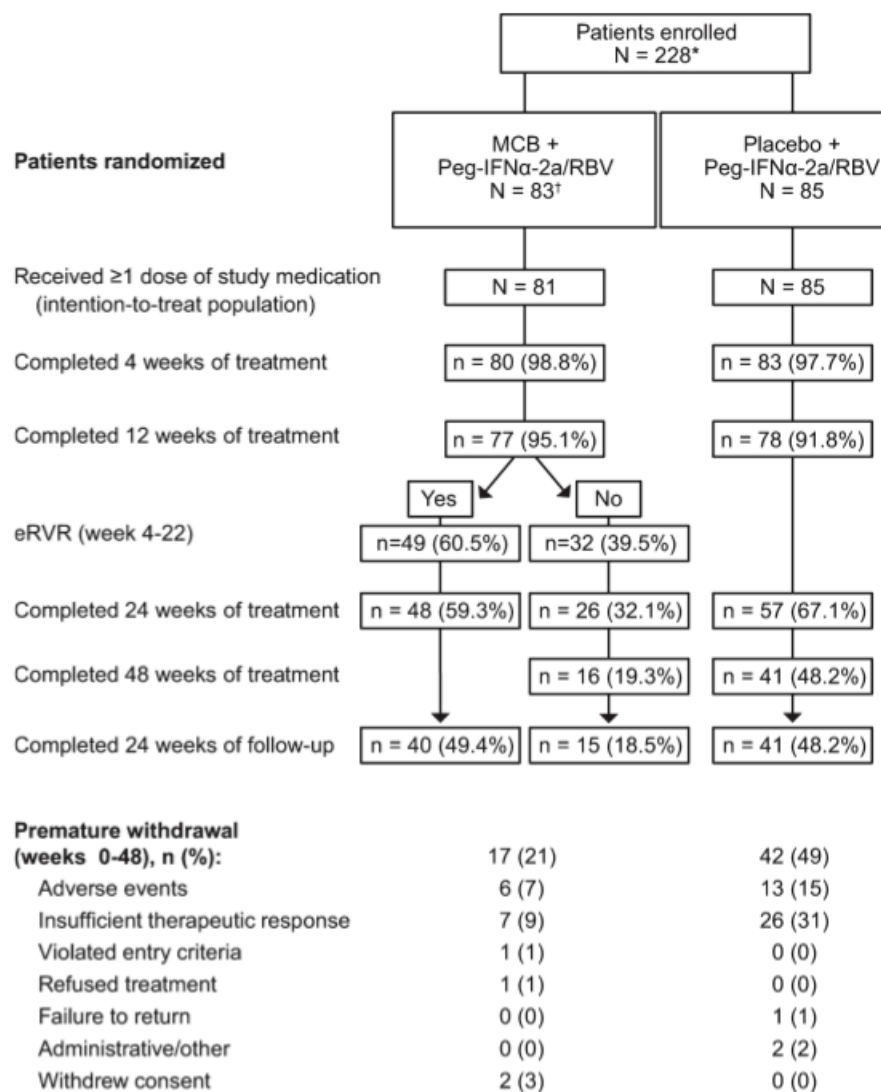
		• Alter (≥ 50 versus < 50 Jahre) • Gewicht (≥ 85 versus < 85 kg) • Geschlecht (weiblich versus männlich) • Rasse (weiß versus nicht-weiß) • Fibrose-Stadium (F3/4 versus F0-2) • Baseline HCV RAN ($\geq 800,000$ IU/mL versus $< 800,000$ IU/mL) • IL28B Genotyp (CC / nicht CC)																											
Resultate																													
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	.																											
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden 228 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen 168 Patienten randomisiert wurden. 60 Patienten wurden nicht randomisiert, weil die den Einschlusskriterien nicht entsprechen ($n=51$), ihre Einwilligung zurück zogen ($n=5$) oder andere Gründe vorlagen ($n=4$), die zum Studienausschluss führten. Zwei Patienten wurden randomisiert, erhielten aber keine Medikation, da sie ein Einschlusskriterium nicht erfüllten. Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhielten, wurden für die Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt (Intent-to-treat Population). <table> <tr> <th></th><th>Gruppe A</th><th>Gruppe B</th></tr> <tr> <td>Randomisiert:</td><td>83</td><td>85</td></tr> <tr> <td>Behandlung erhalten:</td><td>81</td><td>85</td></tr> <tr> <td>Für primären Endpunkt berücksichtigt:</td><td>81</td><td>85</td></tr> </table>		Gruppe A	Gruppe B	Randomisiert:	83	85	Behandlung erhalten:	81	85	Für primären Endpunkt berücksichtigt:	81	85															
	Gruppe A	Gruppe B																											
Randomisiert:	83	85																											
Behandlung erhalten:	81	85																											
Für primären Endpunkt berücksichtigt:	81	85																											
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<table> <tr> <th></th><th>Gruppe A</th><th>Gruppe B</th></tr> <tr> <td>Randomisiert, aber nicht behandelt:</td><td>2</td><td>0</td></tr> <tr> <td>Vorzeitiger Abbruch der Studie:</td><td>17</td><td>42</td></tr> <tr> <td>- unerwünschtes Ereignis</td><td>6</td><td>13</td></tr> <tr> <td>- mangelnde Wirksamkeit</td><td>7</td><td>26</td></tr> <tr> <td>- Behandlung verweigert</td><td>1</td><td>0</td></tr> <tr> <td>- Lost to follow up</td><td>1</td><td>0</td></tr> <tr> <td>- andere Gründe</td><td>0</td><td>2</td></tr> <tr> <td>- Widerruf Einwilligung:</td><td>2</td><td>0</td></tr> </table>		Gruppe A	Gruppe B	Randomisiert, aber nicht behandelt:	2	0	Vorzeitiger Abbruch der Studie:	17	42	- unerwünschtes Ereignis	6	13	- mangelnde Wirksamkeit	7	26	- Behandlung verweigert	1	0	- Lost to follow up	1	0	- andere Gründe	0	2	- Widerruf Einwilligung:	2	0
	Gruppe A	Gruppe B																											
Randomisiert, aber nicht behandelt:	2	0																											
Vorzeitiger Abbruch der Studie:	17	42																											
- unerwünschtes Ereignis	6	13																											
- mangelnde Wirksamkeit	7	26																											
- Behandlung verweigert	1	0																											
- Lost to follow up	1	0																											
- andere Gründe	0	2																											
- Widerruf Einwilligung:	2	0																											
14	Aufnahme / Rekrutierung																												
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss erster Patient: Januar 2010 Ausschluss letzter Patient: Oktober 2011																											
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.																											
A: nach CONSORT 2010.																													

B: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und –Morbidität, etc.).

c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und -Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen.

SOF: Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, RNA: Ribonukleinsäure, IWRS: interaktives Web Response System, KI: Konfidenzintervall, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel.

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



MCB = mericitabine; Peg-IFNα-2a/RBV = peginterferon alfa-2a (40KD)/ribavirin

* Sixty patients were enrolled but not randomized because of violation of entry criteria (n=51), withdrawal of consent (n=5) and other reasons (n=4); † Two patients were randomized but did not receive study medication because they violated entry criteria

CONSORT Flow Chart – Studie JUMP-C

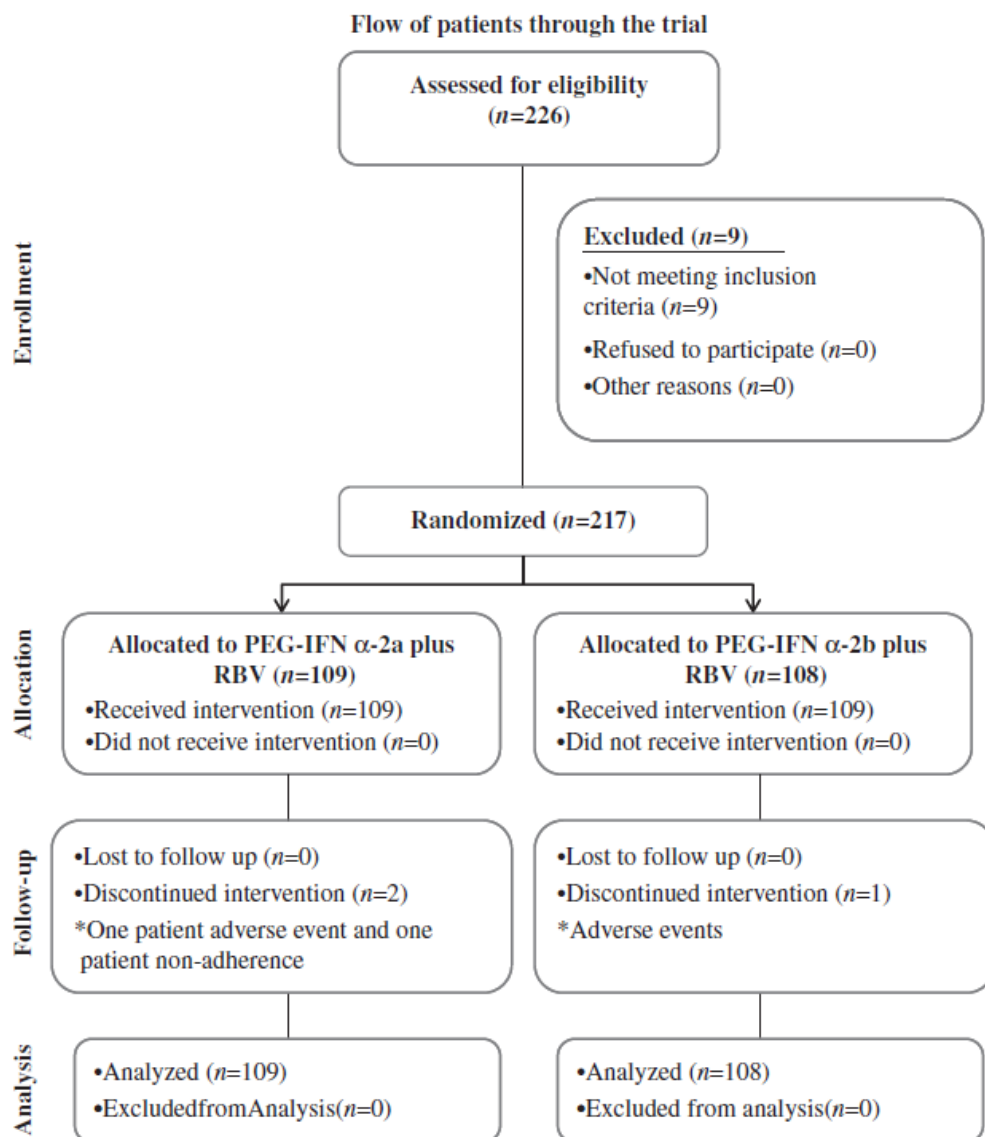
Tabelle 5-24 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Kamal 2011

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich von Wirksamkeit und Sicherheit von Peginterferon alfa-2a vs Peginterferon alfa-2b bei Patienten mit chronischer Hepatitis C
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte offene Studie Parallel, Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angabe
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschluss: - ALT > 2fach ULN (40 U/L) während letzter 6 Monate - Anti-HCV-, HCV-RNA-positiv - Histologischer Befund einer CHC während der letzten 12 Monate Ausschluss: - Vorbehandlung mit Interferon-basiertem Regime - Andere Lebererkrankung - Dekompensierte Lebererkrankung - Schistosomiasis oder HIV-positiv - Abnorme Laborwerte (Kreatinin, Leukozyten, Neutrophile, Thrombozyten, Hämoglobin) - Organtransplantation - Ander schwere Erkrankung - Schwangerschaft oder Stillzeit - BMI >30 - Non-compliant oder keine Bereitschaft zur Kontrazeption
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Keine Angabe zur Organisation; Ägypten
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe A Peginterferon alfa-2a 180 µg wöchentlich subkutan und Ribavirin täglich. Gruppe B Peginterferon alfa-2b 1,5µg pro kg KG wöchentlich subkutan und Ribavirin täglich. In beiden Gruppen wurde Ribavirin gewichtsabhängig gegeben (1000 mg/Tag bei <75 kg KG, 1200 mg/Tag bei >75 kg KG). Die Behandlungsdauer betrug 48 Wochen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt: SVR24 (kein Nachweis von HCV-RNA 24 Wochen nach Ende der Behandlung) Sekundäre Endpunkte: biochemische Reaktion (Veränderung ALT zu definierten Zeitpunkten), Beurteilung der Lebensqualität
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angabe
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Fallzahl wurde bestimmt, um mit Power von 90% und auf einem 0,05 α -Level einen Unterschied zu bestimmen. Fallzahl wurde mit n=80 bestimmt
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computer-erzeugte Listen
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Allocation concealment. Keine weiteren Angaben zum Prozedere
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Unabhängiger Koordinator gab Zuteilung weiter.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Offene Studie
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Interventionen waren identisch, unterschieden sich nur durch unterschiedliches Peginterferon alfa-2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Deskriptive Statistik; kategoriale Variablen: χ^2 -Test, kontinuierliche Variablen: unabhängiger Stichproben t-Test oder non-parametrische Alternativen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht relevant
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisiert wurden 217 Patienten (109 Gruppe A und 108 Gruppe B) b) Alle Patienten wurden behandelt (laut Flow-Chart sogar 109 der 108 randomisierten Patienten in Gruppe B) c) Für Analyse von SVR wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Keine Patienten „lost“. In Gruppe A brachen 2 Patienten ab (einer wegen UE, einer wegen non-adherence), in Gruppe B 1 Patient wegen UE
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening zwischen März 2005 und Mai 2009
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nach Angaben der Studie wurde die Studie wie geplant beendet, nach dem alle Patienten behandelt und nachbeobachtet wurden.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.



CONSORT Flow Chart – Studie Kamal 2011

Tabelle 5-25 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Lagging 2008

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war, die Wirksamkeit einer 12- und einer 24-wöchigen Behandlung mit der Standardtherapie (PEG2a/RBV) bei Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion vom Genotyp 2 oder 3 zu vergleichen, um Patienten zu identifizieren, die für eine kürzere Behandlungsdauer geeignet sind.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multi-zentrische Studie der Phase III. Patienten wurden den Studienarmen zu gleichen Teilen zugeordnet.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben zu relevanten Änderungen der Studienmethodik nach Studienbeginn.
4	Probanden / Patienten	Therapienaive, erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion vom Genotyp 2 oder 3.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> • Alter: ≥ 18 Jahre. • Diagnose: Chronische HCV Infektion vom Genotyp 2 oder 3 • Zirrhose-Status: mit oder ohne Zirrhose. Bei Patienten mit einer Zirrhose musste anhand eines bildgebenden Verfahrens ausgeschlossen werden, dass keine Hinweise auf ein hepatozelluläres Karzinom vorliegen. • Viruslast: >600 IU/mL. • Vorbehandlung: terapienaive Patienten <u>Ausschlusskriterien^c:</u> • Dekompensierte Lebererkrankung • Lebererkrankung aufgrund anderer Ursachen als Hepatitis C Infektion • Schwere psychische Störungen • Anämie oder Neutropenie • Serum-Kreatinin Level von >2 mg/dL • Hinweise auf eine Hepatitis B Infektion • Hinweise auf eine HIV Infektion • Anfallsleiden oder die Einnahme von Antikoagulanzen • Drogen- oder Alkoholmissbrauch

4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	31 Studienzentren in Dänemark, Schweden, Finnland und Norwegen.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Patienten wurden zu gleichen Teilen einer Behandlungsdauer von 12 Wochen (Gruppe A) oder 24 Wochen (Gruppe B) zugeteilt und erhielten die Standardtherapie aus PEG2a+RBV. <u>Pegyliertes Interferon alpha-2a</u> : 180 µg pro Woche als subkutane Injektion <u>Ribavirin</u> : 800 mg täglich orale Einnahme verteilt auf 2 Dosen
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium:</u> - Anteil der Patienten mit SVR24 <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> - Anteil der Patienten mit HCV RNA < LOD zu verschiedenen Zeitpunkten - ALT Messungen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurde keine Änderung der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde so kalkuliert, dass ein Unterschied von $\geq 12\%$ der SVR Rate zwischen den Behandlungsarmen mit einer Power von 80% zu detektieren ist.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben zu Zwischenanalysen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Keine Angaben.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es erfolgte eine Stratifizierung nach: - Alter - -Genotyp - Zirrhose
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Dies war eine offene Studie, es erfolgte keine Geheimhaltung der Randomisierungssequenz.
10	Randomisierung, Durchführung	Keine weiteren Angaben.

	Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Dies war eine offene Studie. Leber-Biopsien wurden verblindet ausgewertet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Der Chi-Quadrat Test und exakte Fisher-Test wurden angewendet, um Unterschiede hinsichtlich SVR-Rate, dem Auftreten von Relapse und Non-Response zwischen den Gruppen zu analysieren.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Um Faktoren zu identifizieren, die mit der SVR-Rate assoziiert sein könnten, wurde eine univariate Kovarianz Analyse durchgeführt. Alle Kovariaten mit einem p-Wert ≤ 0.10 wurden für ein multivariates logistisches Regressionsmodell herangezogen. Potentielle Variablen für diese Analyse umfassten: - HCV-RNA Level zu unterschiedlichen Zeitpunkten - Alter - Geschlecht - Fibrose Stadium - BMI - Gewicht - Verschiedene Plasma-Marker - Alkoholkonsum während eines Jahres vor Studienaufnahme - Depressions-Score zu Studienbeginn - Dauer der Infektion - Ribavirin Level an Tag 29 und Woche 12 - Anteil der Patienten mit der Ziel-Dosis von PEG2a Es wurde eine schrittweise Prozedur mit Vorwärts-Selektion und Rückwärts-Eliminierung für jeden Studienarm separat und für beide Studienarme kombiniert durch den Vergleich des Unterschiedes der Abweichung zwischen verschachtelten Modellen durchgeführt. P-Werte waren zweiseitig und wurden bei einem Wert von $\leq 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

Resultate											
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	.									
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden 392 Patienten gescreent, 10 Patienten erfüllten nicht die Einschlusskriterien, sodass 382 Patienten einer Gruppe zugeordnet werden konnten und die Therapie über die jeweilige Dauer erhielten und demzufolge für die Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt wurden (Intent-to-Treat Population): Gruppe A (12 Wochen): 194 Patienten Gruppe B: (24 Wochen): 188 Patienten									
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<table> <thead> <tr> <th></th><th>Gruppe A</th><th>Gruppe B</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten in ITT:</td><td>194</td><td>188</td></tr> <tr> <td>Vorzeitiger Abbruch:</td><td>12</td><td>46</td></tr> </tbody> </table> Es werden keine genauen Angaben zu den Gründen der Studienausschlüssen gemacht. Die Abbrüche waren in beiden Gruppen hauptsächlich auf unerwünschte Ereignisse zurückzuführen.		Gruppe A	Gruppe B	Patienten in ITT:	194	188	Vorzeitiger Abbruch:	12	46
	Gruppe A	Gruppe B									
Patienten in ITT:	194	188									
Vorzeitiger Abbruch:	12	46									
14	Aufnahme / Rekrutierung										
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss erster Patient: Februar 2004 Abschluss letzter Patient: November 2005									
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.									
A: nach CONSORT 2010. B: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und –Morbidity, etc.). c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und -Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen. PEG2a: Pegyliertes Interferon alpha-2a, RBV: Ribavirin, LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, RNA: Ribonukleinsäure, Konfidenzintervall, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel, LOD: Limit of Detection.											

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

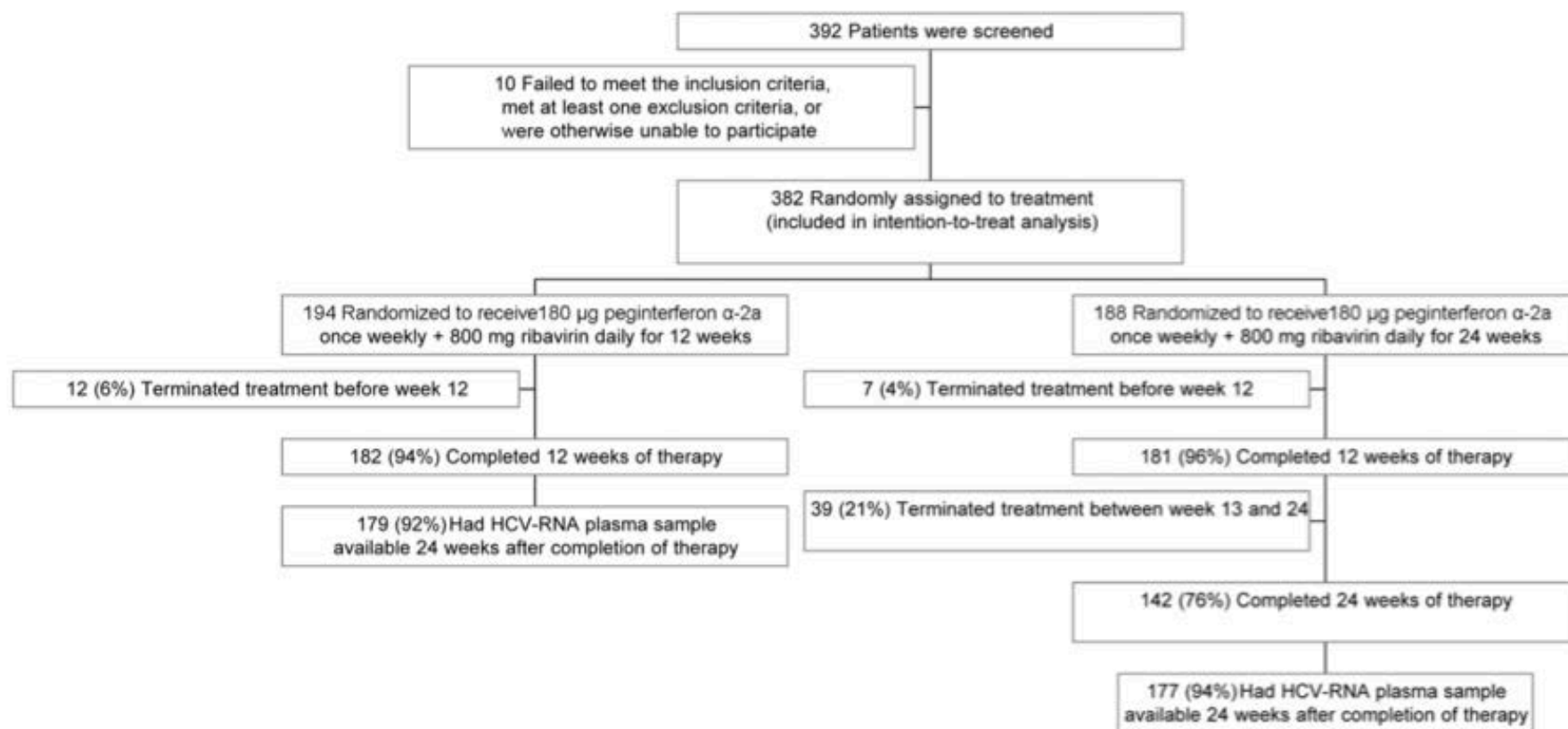


Fig. 1. Study enrollment and disposition of patients. Patients lacking a 24-week posttreatment plasma sample were censored as treatment failures: 15 (8%) in the 12-week arm and 11 (6%) in the 24-week arm.

CONSORT Flow Chart – Studie Lagging 2008

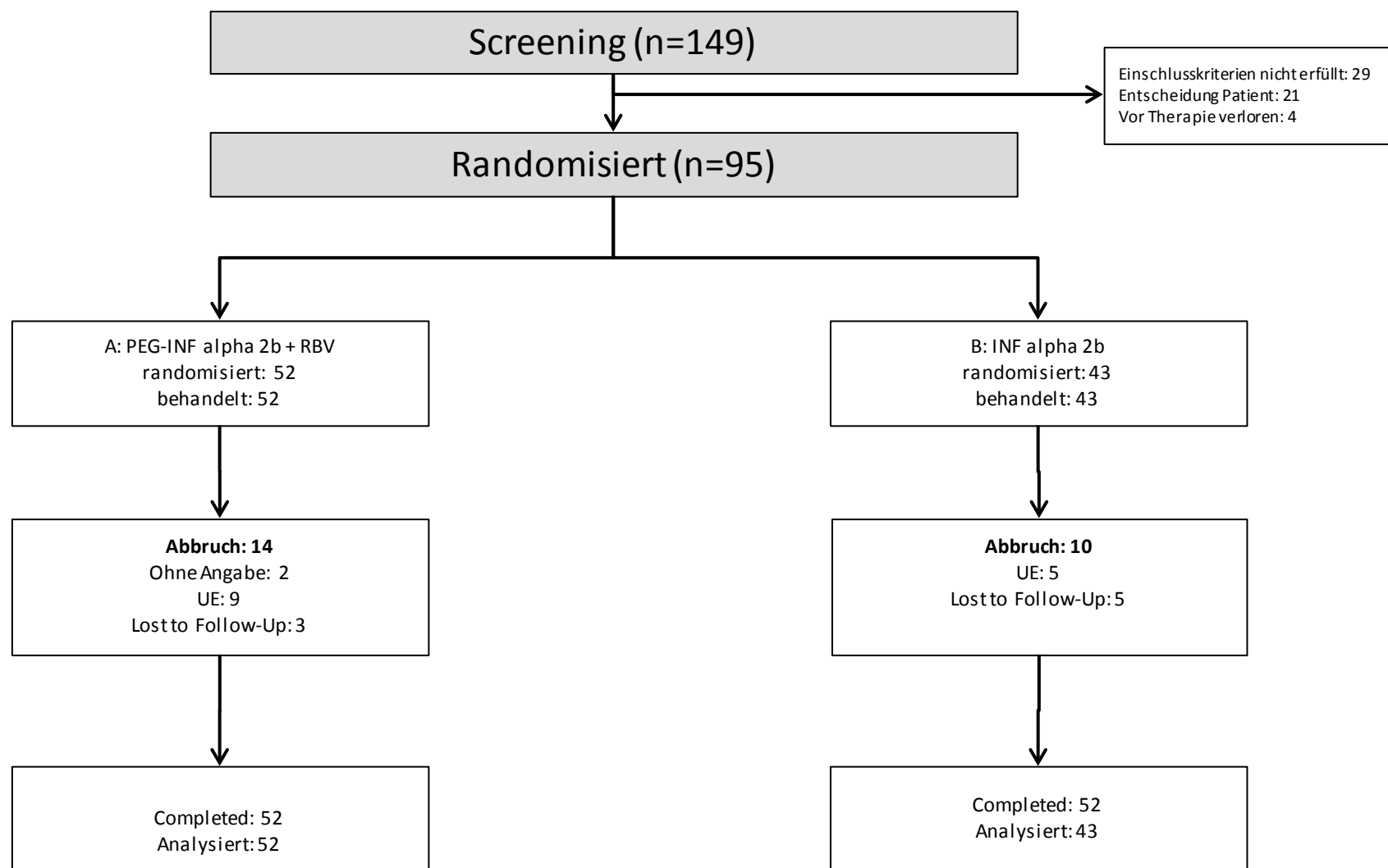
Tabelle 5-26 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Laguno 2004

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von pegyliertem Interferon alpha 2b versus Interferon alpha-2b jeweils in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C und einer HIV Co-Infektion hinsichtlich SVR24 und unerwünschter Ereignisse.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, mono-zentrische Studie. Patienten wurden zu gleichen Teilen in die beiden Studienarme randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben zu relevanten Änderungen der Studienmethodik nach Studienbeginn.
4	Probanden / Patienten	Therapienaive, erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion mit einer HIV Co-Infektion.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> • Alter: ≥ 18 Jahre. • Diagnose: Chronische HCV Infektion mit einer HIV Co-Infektion • Zirrhose-Status: mit oder ohne Zirrhose. • Viruslast: keine Angaben. • Vorbehandlung: therapienaive Patienten <u>Ausschlusskriterien^c:</u> • Vorhandensein oder andere Gründe einer Hepatopathie • Dekompensierte Zirrhose • Bekannte Kontraindikationen wie Hämoglobinopathie, Kardiopathie, Autoimmunerkrankungen, schwerwiegende Depressionen, andere schwerwiegende psychische Erkrankungen • Drogenmissbrauch während des Jahres vor Studieneinschluss
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	1 Studienzentrum in Spanien.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Patienten wurden zu gleichen Teilen auf die beiden Studienarme verteilt: Gruppe A: PEG2b/RBV 48 Wochen Gruppe B: INF2a/RBV 48 Wochen Patienten mit Genotyp 2 oder 3 und einer HCV RNA Viruslast erhielten die jeweils randomisierte Behandlung für 24 Wochen.

		<u>Pegyliertes Interferon alpha-2b</u>: je nach Körpergewicht 100 µg pro Woche bei <75 kg Körpergewicht oder 150 µg pro Woche bei ≥75 kg Körpergewicht als subkutane Injektion <u>Interferon alpha-2b</u>: 3 Mio Einheiten 3 x pro Woche als subkutane Injektion <u>Ribavirin</u>: täglich orale Einnahme verteilt auf 2 Dosen in gewichtsabhängiger Dosierung: • 800 mg/Tag (4 x 200 mg) für Patienten <60 kg Körpergewicht • 1000 mg/Tag (5 x 200 mg) für Patienten 60-75 kg Körpergewicht • 1200 mg/Tag (6 x 200 mg) für Patienten >75 kg Körpergewicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium:</u> - Anteil der Patienten mit SVR24 <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> - Anteil der Patienten mit virologischen Ansprechen bei Ende der Behandlung - Anteil der Patienten mit anhaltendem biochemisches Ansprechen, definiert als Normalisierung der ALT-Werte am Ende des 24 Wochen Follow up - Anteil der Patienten mit Relapse
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurde keine Änderung der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl von 90 (45 in jeder Gruppe) wurde auf der Basis eines bilateralen Vergleichstests einer beobachteten Rate mit einer theoretischen Rate kalkuliert. Es sollte ein Unterschied von ≥20% in der INF-Gruppe unter Annahme einer Ansprechrate von 60% in der PEG2b-Gruppe mit einem alpha-Risiko von 0,05 und einer Power von 80% detektiert werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben zu Zwischenanalysen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte anhand einer computer-generierten Liste von zufälligen Zahlen. Es erfolgte keine Stratifizierung.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Dies war eine offene Studie, es erfolgte keine Geheimhaltung der Randomisierungssequenz.

	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine weiteren Angaben.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Dies war eine offene Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Dichotome Werte (Ansprechraten) wurden mittels Chi-Quadrat oder dem exakten Fisher-Test ausgewertet. Für kontinuierliche Variablen wurde eine inferentielle Analyse durchgeführt und per Student T Test oder Mann-Whitney U-Test analysiert. Alle Analysen zu den Wirksamkeitsparametern wurden anhand der Intent-to-Treat Population durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Eine logistische Regressionsanalyse mit SVR als abhängige Variable wurde durchgeführt. Univariate logistische Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um die Bedeutung bereits identifizierter prognostischer Faktoren zu bestätigen. Anschließend wurde für statistisch signifikante Faktoren eine Rückwärts-Eliminationsprozedur durchgeführt. Alle p-Werte sind zweiseitig.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Es sind keine weiteren Informationen verfügbar als in den folgenden Items 13a und 13b dargestellt, weshalb auf eine graphische Darstellung des Patientenflusses in der Studie verzichtet wird.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante	149 Patienten wurden gescreent, 95 Patienten wurden in die Studie aufgenommen, erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation und wurden damit für die Analyse des primären Endpunktes herangezogen (Intent-to-Treat Population): Gruppe A (PEG2b/RBV): 52 Patienten

	Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Gruppe B (INF2b/RBV): 43 Patienten															
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<table> <tr> <td></td><td>Gruppe A</td><td>Gruppe B</td></tr> <tr> <td>Patienten in ITT:</td><td>52</td><td>43</td></tr> <tr> <td>Vorzeitiger Abbruch:</td><td>23</td><td>14</td></tr> <tr> <td>- unerwünschtes Ereignis</td><td>17</td><td>12</td></tr> <tr> <td>- andere Gründe:</td><td>6</td><td>2</td></tr> </table>		Gruppe A	Gruppe B	Patienten in ITT:	52	43	Vorzeitiger Abbruch:	23	14	- unerwünschtes Ereignis	17	12	- andere Gründe:	6	2
	Gruppe A	Gruppe B															
Patienten in ITT:	52	43															
Vorzeitiger Abbruch:	23	14															
- unerwünschtes Ereignis	17	12															
- andere Gründe:	6	2															
14	Aufnahme / Rekrutierung																
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss erster Patient: April 2001 Abschluss letzter Patient: Februar 2004															
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.															
A: nach CONSORT 2010. B: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und –Morbidität, etc.). c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und -Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen. INF2b: Interferon alpha-2b, PEG2b: Pegyliertes Interferon alpha-2b, RBV: Ribavirin, LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, RNA: Ribonukleinsäure, Konfidenzintervall, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel, LOD: Limit of Detection.																	



CONSORT Flow Chart – Studie Laguno 2004

Tabelle 5-27 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Laguno 2009

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich von Wirksamkeit und Sicherheit von Peginterferon alfa-2a vs Peginterferon alfa-2b bei Patienten mit chronischer Hepatitis C und HIV-Ko-Infektion
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene Studie Parallel, Zuteilungsverhältnis vermutlich 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschluss: • Unbehandelte CHC, HCV-RNA positiv • ALT >1,5fach ULN • Histologischer Befund in Leberbiopsie • HIV-Infektion kontrolliert (CD4+ über 250/μL und HIV < 50.000 Kopien) Ausschluss: • Andere Lebererkrankung • Dekompensierte Zirrhose • Schwangerschaft • Kontraindikationen für Peginterferon oder Ribavirin
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Keine Angaben zur Organisation; Spanien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe A Peginterferon alfa-2b 80-150μg wöchentlich subkutan und Ribavirin täglich. Gruppe B Peginterferon alfa-2a 180 μg wöchentlich subkutan und Ribavirin täglich. In beiden Gruppen wurde Ribavirin gewichtsabhängig gegeben (800 bis 1200mg/Tag) G). Die Behandlungsdauer betrug 48 Wochen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung	Primär: SVR24 (kein Nachweis von HCV-RNA 24 Wochen nach Ende der Behandlung) Sekundär: frühes virologisches Ansprechen (keine HCV-RNA in Woche 12), rasches virologisches Ansprechen (keine HCV-RNA in Woche 4), biochemische Reaktion (Normalisierung ALT zu Woche

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	von Erhebungsinstrumenten	24), Relaps-Rate (keine HCV-RNA zu Behandlungsende, aber kein SVR)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angabe
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Fallzahl wurde bestimmt auf Basis eines zweiseitigen Tests. Ziel war, Unterschiede von mehr als 20% mit Power von 80% bei einem alpha-Level von 0,05 zu entdecken.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computer-erzeugte Zufallszahlen
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine Angaben
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Offene Studie
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Interventionen waren identisch, unterschieden sich nur durch unterschiedliches Peginterferon alfa-2
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Kontinuierliche Variablen: Student t-Test oder U-Mann-Whitney-Test) Dichotome Variablen: Fisher's exact test
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht relevant

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisiert wurden 182 Patienten (86 in Arm A, 96 in Arm B) b) alle randomisierten Patienten wurden behandelt c) alle randomisierten Patienten gingen in die Analyse ein
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Keine Angaben
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss ab Januar 2003, Studie beendet Oktober 2007
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nach Angaben der Studie wurde die Studie wie geplant beendet, nach dem alle Patienten behandelt und nachbeobachtet wurden.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Angaben reichen für Flow-Chart nicht aus.

Tabelle 5-28 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Mangia 2010

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie hatte das Ziel, die Individualisierung der Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion vom Genotyp 3 anhand des HCV RNA Levels in Woche 4 zu beurteilen. Die Wirksamkeit einer 12-wöchigen (HCV RNA negative in Woche 4) oder 36-wöchigen (HCV RNA positiv in Woche 4) Behandlung mit PEG2a/RBV wurde mit der 24-wöchigen Standardtherapie anhand der Rate von Patienten mit einer SVR24 verglichen. Die Studienhypothese war, dass eine variable Therapie über 12/36 Wochen der Standardtherapie über 24 Wochen nicht unterlegen ist.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multi-zentrische Studie der Phase III. Patienten wurden zu gleichen Teilen in zwei Studienarme randomisiert (Standard versus Variabel) zugeordnet. Nach 4 Wochen wurden Patienten des variablen Arms hinsichtlich der Nachweisbarkeit von HCV RNA in zwei Behandlungsarme unterteilt: Patienten mit nachweisbarer HCV RNA erhielten 36 Wochen Therapie Patienten ohne nachweisbare HCV RNA erhielten 12 Wochen Therapie
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben zu relevanten Änderungen der Studienmethodik nach Studienbeginn.
4	Probanden / Patienten	Therapienaive, erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion vom Genotyp 3.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> • Alter: ≥ 18 Jahre. • Diagnose: Chronische HCV Infektion vom Genotyp 3 • Zirrhose-Status: keine Angaben. • Viruslast: keine Angaben. • Vorbehandlung: therapienaive Patienten <u>Ausschlusskriterien^c:</u> • Leukopenie, Thrombopenie oder Anämie • Hinweise einer HIV Infektion • Alkoholkonsum >20 g/Tag • Drogenabhängigkeit

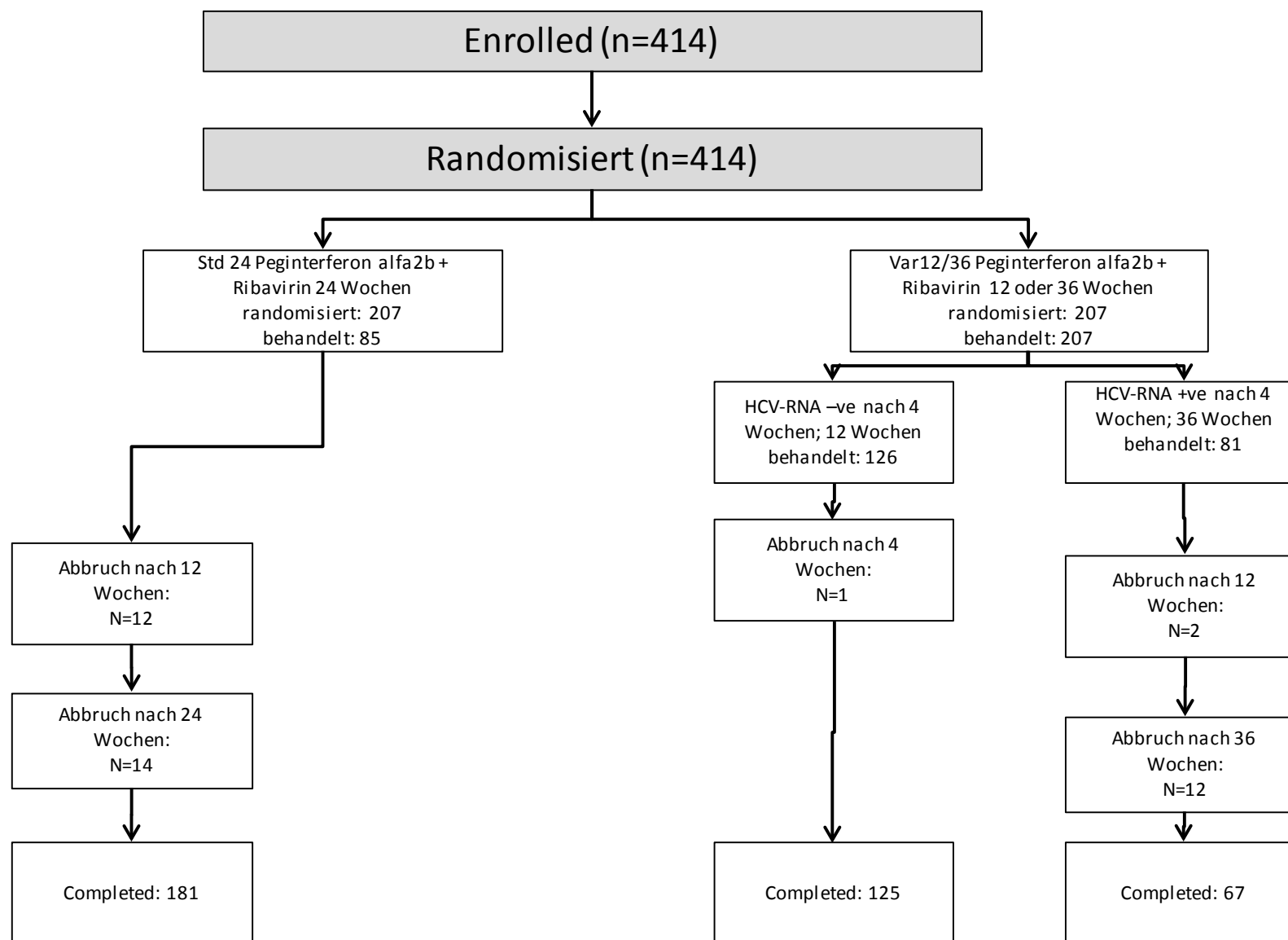
		• Chronische Erkrankungen • Psychische Erkrankungen • Autoimmunerkrankungen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	14 Studienzentren in Italien.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Patienten wurden zu gleichen Teilen auf zwei Studienarme verteilt: Standardtherapie oder variable Therapie. In beiden Studienarmen erhielten Patienten die Standard-Kombinationstherapie aus PEG2b und Ribavirin über unterschiedlich lange Zeiträume (24 versus 12 oder 36 Wochen). <u>Pegyliertes Interferon alpha-2b</u>: 1,5 µg/kg pro Woche als subkutane Injektion <u>Ribavirin</u>: täglich orale Einnahme verteilt auf 2 Dosen in gewichtsabhängiger Dosierung: • 1000 mg/Tag (5 x 200 mg) für Patienten <75 kg Körpergewicht • 1200 mg/Tag (6 x 200 mg) für Patienten >75 kg Körpergewicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium:</u> - Anteil der Patienten mit SVR24 <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> - Anteil der Patienten mit virologischem Ansprechen bei Ende der Behandlung - Anteil der Patienten mit Relapse
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurde keine Änderung der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Um mit einer statistischen Power von 80% und einem einseitigen 2,5% Signifikanzniveau zu zeigen, dass die variable Therapie der Standardtherapie bei einer Unterlegenheitsgrenze von 10% nicht unterlegen ist, werden 200 Patienten pro Studienarm benötigt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben zu Zwischenanalysen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Keine Angaben.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben.
8b	Einzelheiten (z. B.	Keine Angaben.

	Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Dies war eine offene Studie, es erfolgte keine Geheimhaltung der Randomisierungssequenz.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine weiteren Angaben.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Dies war eine offene Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Werte wurden als Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung angegeben. Unterschiede in den Patientencharakteristika wurden anhand eines zweiseitigen exakten Fisher-Tests für dichotome Variablen und eines ungepaarten T-Tests oder Mann-Whitney U-Test für kontinuierliche Variablen analysiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die SVR Rate wurde in verschiedenen Subgruppen mittels zweiseitigem exakten Fisher-Test untersucht. Um Parameter zu identifizieren, welche mit der SVR Rate assoziiert sind, wurden univariate und multivariate Regressionsanalysen durchgeführt und Odds Ratios sowie 95% KIs angegeben. Faktoren, die in der univariaten Regressionsanalyse signifikant mit der SVR assoziiert waren, wurden als unabhängige Faktoren der multivariaten Regressionsanalyse eingesetzt. Ein zweiseitiger p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet. Analysierte Faktoren für die SVR und Response nach 4 Wochen umfassten: - Alter

		- Geschlecht. - BMI - Genotyp - Ausgangs-Virämie - Thrombozytenzahl - APRI Score - Anfangs-Ribavirin-Dosis															
Resultate																	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Es sind keine weiteren Informationen verfügbar als in den folgenden Items 13a und 13b dargestellt, weshalb auf eine graphische Darstellung des Patientenflusses in der Studie verzichtet wird.															
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden 523 Patienten gescreent, 417 Patienten wurden in die Studie aufgenommen und zu gleichen Teilen in die beiden Studienarme randomisiert. Drei Patienten erhielten aus persönlichen Gründen keine Medikation. Die restlichen 414 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation und wurden demzufolge für die Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt (Intent-to-Treat Population): Gruppe A (Standard): 207 Patienten Gruppe B: (Variabel): 207 Patienten Patienten der Gruppe B wurden nach 4 Wochen in Abhängigkeit ihres HCV RNA Levels in zwei Gruppen eingeteilt: Gruppe B1 (12 Wochen Therapie) HCV RNA < LOD: 126 Gruppe B2 (36 Wochen Therapie) HCV RNA > LOD: 81															
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<table> <tr> <td></td><td>Gruppe A</td><td>Gruppe B</td></tr> <tr> <td>Patienten in ITT:</td><td>207</td><td>207</td></tr> <tr> <td></td><td></td><td>B1 B2</td></tr> <tr> <td></td><td></td><td>126 81</td></tr> <tr> <td>Vorzeitiger Abbruch:</td><td>26</td><td>1 14</td></tr> </table> Es werden keine genauen Angaben zu den Gründen der Studienausschlüsse gemacht.		Gruppe A	Gruppe B	Patienten in ITT:	207	207			B1 B2			126 81	Vorzeitiger Abbruch:	26	1 14
	Gruppe A	Gruppe B															
Patienten in ITT:	207	207															
		B1 B2															
		126 81															
Vorzeitiger Abbruch:	26	1 14															
14	Aufnahme / Rekrutierung																
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss erster Patient: Januar 2006 Abschluss letzter Patient: Juni 2009															
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.															
A: nach CONSORT 2010. B: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und –Morbidity, etc.). c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene																	

Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und -Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen.

PEG2a: Pegyliertes Interferon alpha-2a, RBV: Ribavirin, LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, RNA: Ribonukleinsäure, Konfidenzintervall, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel, LOD: Limit of Detection.



CONSORT Flow Chart – Studie Mangia 2010

Tabelle 5-29 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Manns 2011

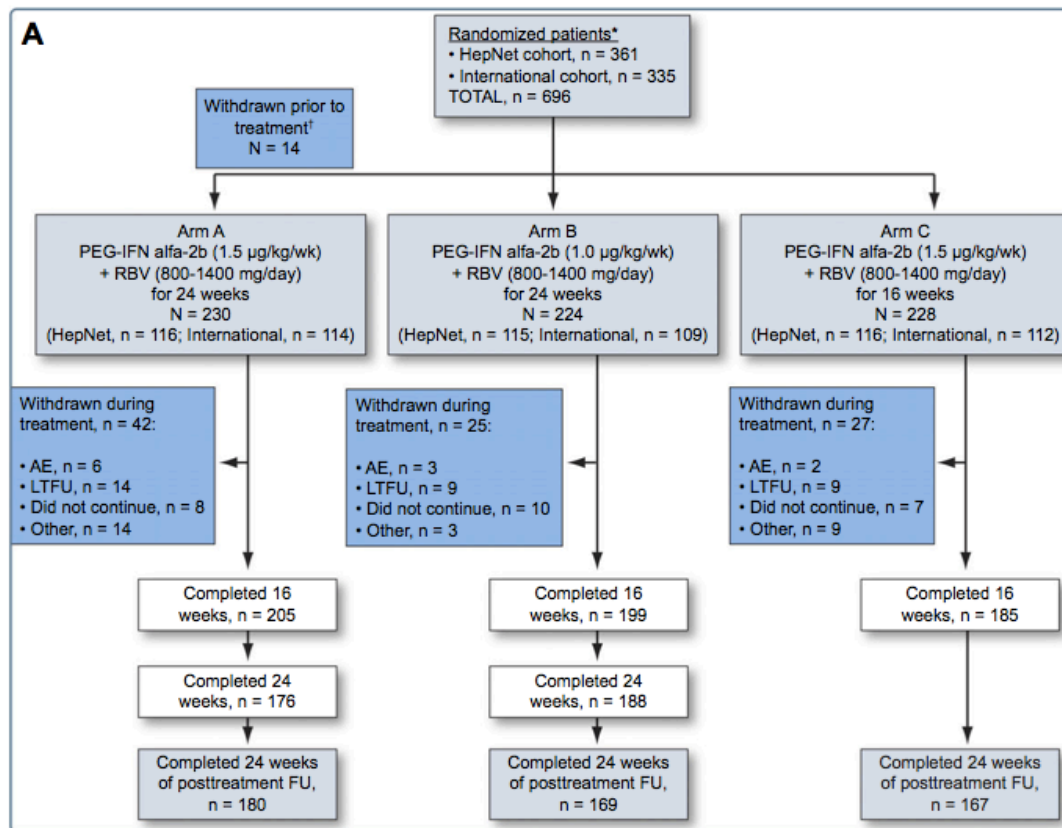
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie hatte das Ziel, die Individualisierung der Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion vom Genotyp 2 und 3 zu untersuchen. Es wurde die Wirksamkeit der Standardtherapie mit reduzierter Dosis (PEG2b 1,5 µg versus 1,0 µg) oder reduzierter Dauer (24 Wochen versus 16 Wochen) hinsichtlich der SVR24 Rate untersucht. Die Nullhypothese war, dass die Differenz der SVR-Rate zwischen den beiden Dosierungen kleiner oder gleich der prädefinierten Nicht-Unterlegenheitsgrenze von -10% ist. Nicht Unterlegenheit der Dosisreduzierung (Gruppe B) gegenüber der Standarddosis (Gruppe A) wurde angenommen, wenn die untere Grenze des 95% KI des Unterschieds größer als die Nicht-Unterlegenheitsgrenze ist. In gleicher Weise wurde die Hypothese geprüft, dass eine Verkürzung der Behandlungsdauer auf 16 Wochen (Gruppe 10) der 24-wöchigen Standardbehandlung (Gruppe A) nicht unterlegen ist.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, kontrollierte, parallele, multi-zentrische Studie der Phase III. Patienten wurden zu gleichen Teilen in die drei Studienarme randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben zu relevanten Änderungen der Studienmethodik nach Studienbeginn.
4	Probanden / Patienten	Therapienaive, erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion vom Genotyp 2 und 3.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> • Alter: ≥ 18 Jahre. • Diagnose: Chronische HCV Infektion vom Genotyp 2 und 3 • Zirrhose-Status: keine Angaben. • Viruslast: keine Angaben. • Vorbehandlung: therapienaive Patienten <u>Ausschlusskriterien^c:</u> • Leukopenie, Thrombopenie oder Anämie • Schilddrüsenerkrankungen • Hinweise einer HIV Infektion • Hepatitis B Infektion • Kreatinin-Clearance $< 50 \text{ ml / min}$

		• Andere Gründe für eine Lebererkrankung als Hepatitis C • Hinweise auf eine fortgeschrittene Lebererkrankung • Schwere psychische Erkrankungen • Drogenmissbrauch während der letzte 6 Monate vor Studienbeginn
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	51 Studienzentren in Europa und Asien.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Patienten wurden zu gleichen Teilen auf die drei Studienarme verteilt. Alle Patienten erhielten die Standard-Kombinationstherapie aus PEG2b und Ribavirin. Patienten der Gruppe B erhielten eine verringerte Dosis PEG2b (1,0 µg/kg pro Woche); Patienten der Gruppe C erhielten die Therapie über eine verkürzte Dauer von 16 Wochen. <u>Pegyliertes Interferon alpha-2b</u>: 1,5 bzw. 1,0 (Gruppe B) µg/kg pro Woche als subkutane Injektion; <u>Ribavirin</u>: täglich orale Einnahme verteilt auf 2 Dosen in gewichtsabhängiger Dosierung: • 800 mg/Tag (4 x 200 mg) für Patienten <65 kg Körpergewicht • 1000 mg/Tag (5 x 200 mg) für Patienten 65-85 kg Körpergewicht • 1200 mg/Tag (6 x 200 mg) für Patienten >85 kg Körpergewicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium:</u> - Anteil der Patienten mit SVR24 <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> - Anteil der Patienten mitzeitigem virologischen Ansprechen (EVR) - Anteil der Patienten mit einem virologischen Ansprechen zum Ende der Behandlung (ETVR) - Anteil der Patienten mit Relapse
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurde keine Änderung der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde geschätzt, dass 600 Patienten (200 Patienten pro Gruppe) notwendig sind, wenn man eine SVR Rate von 80% annimmt. Mit dieser Schätzung besteht eine 80% Wahrscheinlichkeit, dass die untere Grenze des einseitigen 95% KIs die -10% Nicht-Unterlegenheitsgrenze überschreitet. Unter der Annahme einer 10% Ausfallrate wäre 667 Patienten in die Studie einzuschließen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben zu Zwischenanalysen.

8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde mit einem interaktiven <i>Voice Response System</i> (IVRS) durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine weiteren Angaben.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Dies war eine offene Studie, es erfolgte keine Geheimhaltung der Randomisierungssequenz.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine weiteren Angaben.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Dies war eine offene Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analyse des primären Endpunktes:</u> Der Effekt der Reduzierten PEG2b-Dosis wurde durch den Vergleich der Gruppe B und A analysiert. Der Effekt der reduzierten Dauer der Therapie wurde durch den Vergleich der Gruppe C und A analysiert. Für die Adjustierung des multiplen Vergleichs wurde die Hochberg-Prozedur verwendet. Wenn die untere Grenze des einseitigen 95% KI größer als die Nicht-Unterlegenheitsgrenze von -10% bei beiden Vergleichen war, war die Nullhypothese abzulehnen. <u>Analyse der sekundären Endpunkte:</u> Gruppenunterschiede hinsichtlich weiterer Endpunkte zur Wirksamkeit wurden in gleicher Weise – mit einem zweiseitigen 95% KI und ohne Hypothesen-Test durchgeführt.

12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden die SVR-Raten zwischen den Kohorten der ursprünglichen „Hep-Net-Studie“ und der erweiterten „ <i>International Cohort</i> “ verglichen.																												
Resultate																														
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	.																												
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Ursprünglich wurden 361 Patienten in die Hep-Net-Studie aufgenommen. Anschließend wurde weitere 335 Patienten in die „ <i>International Cohort</i> “ randomisiert. Die Gesamtstudienpopulation umfasste entsprechend 696 Patienten. 14 Patienten erhielten nach Randomisierung keine Medikation; Gründe dafür sind nicht beschrieben. Die restlichen 682 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation und wurden demzufolge für die Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt (Intent-to-Treat Population): Gruppe A (Standard): 230 Patienten Gruppe B: (geringere Dosis): 224 Patienten Gruppe B: (geringere Dauer): 228 Patienten																												
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<table><thead><tr><th></th><th>Gruppe A</th><th>Gruppe B</th><th>Gruppe C</th></tr></thead><tbody><tr><td>Patienten in ITT:</td><td>230</td><td>224</td><td>228</td></tr><tr><td>Vorzeitiger Abbruch:</td><td>42</td><td>25</td><td>27</td></tr><tr><td>- unerwünschtes Ereignis</td><td>6</td><td>3</td><td>2</td></tr><tr><td>- Lost to follow up:</td><td>14</td><td>9</td><td>9</td></tr><tr><td>- „<i>did not continue</i>“</td><td>8</td><td>10</td><td>7</td></tr><tr><td>- andere Gründe:</td><td>14</td><td>3</td><td>9</td></tr></tbody></table>		Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Patienten in ITT:	230	224	228	Vorzeitiger Abbruch:	42	25	27	- unerwünschtes Ereignis	6	3	2	- Lost to follow up:	14	9	9	- „ <i>did not continue</i> “	8	10	7	- andere Gründe:	14	3	9
	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C																											
Patienten in ITT:	230	224	228																											
Vorzeitiger Abbruch:	42	25	27																											
- unerwünschtes Ereignis	6	3	2																											
- Lost to follow up:	14	9	9																											
- „ <i>did not continue</i> “	8	10	7																											
- andere Gründe:	14	3	9																											
14	Aufnahme / Rekrutierung																													
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss erster Patient: Juli 2003 Abschluss letzter Patient: März 2006																												
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.																												
A: nach CONSORT 2010. B: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und –Morbidity, etc.). c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und -Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen. PEG2a: Pegyliertes Interferon alpha-2a, RBV: Ribavirin, LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, RNA: Ribonukleinsäure, Konfidenzintervall, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel, LOD: Limit of Detection.																														

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



CONSORT Flow Chart – Studie Manns 2011

Tabelle 5-30 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Marcellin 2011

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Phase-II-Studie hatte das Ziel, Wirksamkeit und Sicherheit zweier Dosierungsschemata von Telaprevir (750 mg/alle 8 Stunden bzw. 1125 mg alle 12 Stunden) kombiniert mit zwei verschiedenen Interferon/Ribavirin- Kombinationen (Peginterferon-alfa-2a+Copegus bzw. Peginterferon-alfa-2b+Rebetol) zu untersuchen. Es erfolgte dabei keine Hypothesentestung.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Exploratorische, offene Studie der Phase II, 2x2- faktorielles Parallelgruppen-Design, randomisiert, keine Kontrollgruppen ohne Telaprevir. Randomisierungsverhältnis: 1:1:1:1 Alle Gruppen erhielten Telaprevir + Standardtherapie (Peginterferon+Ribavirin) über 12 Wochen, anschließend die Standardtherapie über weitere • 12 Wochen, wenn HCV-RNA nicht nachweisbar zwischen in Woche 4 und bis Woche 20 • 36 Wochen, wenn HCV-RNA nachweisbar in Woche 4, aber nicht nach Woche 4 bis Woche 20
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Insgesamt gab es 3 Amendments mit folgenden Inhalten: • Die Gesamt-Behandlungsdauer wurde von 24 oder 48 Wochen, auf bis zu 48 Wochen festgelegt • Es wurde der Hinweis ergänzt, das die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva (Norethindron und Ethinyl-Estradiol) unter Telaprevir eingeschränkt sein kann • Die Liste nicht erlaubter Begleitmedikamente wurde mehrfach ergänzt, u.a. weil neue Informationen ergaben, dass Telaprevir ein potenter CYP3A4-Inhibitor ist. • Die Kriterien für den Studienabbruch wurden erweitert um die Möglichkeit der Modifikation der Studienmedikation, um eine möglichst hohe Follow-up-Quote zu erreichen. • Die Ausschlusskriterien wurden ergänzt um die Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung innerhalb der letzten 90 Tage oder an mehr als 2 klinischen Prüfungen innerhalb der letzten 12 Monate vor Studienmedikation. Außerdem durfte der Hämoglobinwert nicht abnormal sein. • Die Empfehlungen für die Anwendung von Kontrazeptiva bzw. Schwangerschaftstests wurden denen der Packungsbeilage der Ribavirinpräparate angepasst (für alle Zentren sowie nochmal spezifisch für Frankreich) • Erweiterung der Blutprobenentnahme um eine Probe

		zur Ermittlung von Sicherheitsparametern an Tag 8 • Es wurden nicht mehr sämtliche UEs bis zu Woche 24 nach letzter Studienmedikation berichtet, sondern lediglich bis einschließlich 4 Wochen nach letzter Studienmedikation. Danach bis Woche 24 Wurden lediglich SUE sowie UE ab Grad 3 mit mindestens „möglichem“ Kausalzusammenhang zur Studienmedikation berichtet. Die Begleitmedikation wurde ebenfalls nur noch bis Woche 4 (anstelle Woche 24) nach letzter Studienmedikation erfasst. • Im Verlauf der Studie wurde der HCV-RNA-Status nicht mehr alle 12 Wochen (bis Woche 72) nach letzter Studienmedikation erfasst, sondern diese Langzeitergebnisse wurden später im Rahmen einer weiteren Studie (VX08-950- 112) erhoben. • Nutzen-/Risiko-Review fand nicht, wie geplant, durch ein unabhängiges internes Safety- Review-Board von Tibotec (Sponsor), sondern durch das klinische Entwicklungsteam von Telaprevir evaluiert.
4	Probanden / Patienten	Erwachsene, therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C des Genotyps 1.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> • Alter: ≥ 18 Jahre. • Diagnose: Chronische HCV Infektion vom Genotyp 1 • Zirrhose-Status: Patienten ohne Zirrhose. • Vorbehandlung: therapienaive Patienten <u>Ausschlusskriterien^c:</u> • Kontraindikation gegen PEG- oder RBV-Behandlung. • Bestehende Hepatitis B oder HIV Infektion • Diagnose oder Hinweise einer Zirrhose • Diagnose oder Verdacht auf ein hepatozelluläres Karzinom • Vorangegangene oder derzeitige klinische hepatische Dekompensation • Vorangegangene oder derzeitige klinische Zustände, Erkrankungen oder Medikationen, die zum Studienausschluss führen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	30 Zentren in Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Niederlande
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	In allen 4 Studienarmen erhielten die Patienten Telaprevir (in 2 verschiedenen Dosierungsschemata) über 12 Wochen sowie eine Standardtherapie aus entweder Peginterferon-alfa 2a+RBV (Copegus) oder Peginterferon-alfa 2b+RBV (Rebetol), und zwar in folgender Kombination: Gruppe 1: Telaprevir 750mg q8h p.o.in Woche 1-12 + (Peginterferon alfa-2a 180 µg/Woche s.c. + Ribavirin (Copegus) 1000-1200mg q12h p.o. (körpergewichts- abhängig) in Woche

		1-24/48) Gruppe 2: Telaprevir 750mg q8h p.o.in Woche 1-12, + (Peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/Woche s.c. + Ribavirin (Rebetol) 800-1200mg q12h p.o. (körpergewichts- abhängig) in Woche 1-24/48) Gruppe 3: Telaprevir 1125mg q12h p.o.in Woche 1-12, + (Peginterferon alfa-2a 180 µg/Woche s.c., + Ribavirin (Copegus) 1000-1200mg q12h p.o. (körpergewichts- abhängig) in Woche 1-24/48) Gruppe 4: Telaprevir 1125mg q12h p.o.in Woche 1-12 + (Peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg/Woche s.c. + Ribavirin (Rebetol) 800-1200mg q12h p.o. (körpergewichts- abhängig) in Woche 1-24/48) Körpergewichtsabhängige Dosierung von RBV: Copegus: 1.000mg <75kg KG; 1.200mg ≥75kg KG Rebetol: 800mg <65 kg KG; 1.000mg ≥65-≤85kg KG; 1.200mg ≥85kg KG Die Behandlung mit Standardtherapie Peginterferon-alfa+Ribavirin erfolgte bis Woche 24 bei allen Patienten mit RVR und ohne nachweisbare HCV-RNA bis Woche 20. Eine Fortsetzung bis 48 Wochen erfolgte bei Patienten ohne RVR, wenn keine nachweisbare HCV- RNA ab einem beliebigen Messzeitpunkt nach Woche 4 und bis Woche 20.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Es handelt sich um eine exploratorische Studie: Testung vordefinierter Hypothesen. Aus diesem Grund gibt es auch keine Einteilung in primäre und sekundäre Zielkriterien. <u>Zielgrößen zur Wirksamkeit:</u> • Antivirale Aktivität: Messung und Darstellung von Plasma-HCV-RNA zu allen Studienvisiten • SVR24: Anteil Patienten mit nicht detektierbarer Plasma HCV-RNA (Grenze: 25 IU/mL) am Ende der Behandlung (EOT) bis einschließlich 24 Wochen nach beendeter Behandlung • Relapsrate: Anteil Patienten mit detektierbarer Plasma HCV-RNA 24 Wochen nach Therapieende, nachdem keine HCV-RNA bei Therapieende nachweisbar war; • Virusdurchbruch: a) ein HCV RNA Anstieg um >1 log₁₀ während der Behandlung im Vergleich zum niedrigsten aufgenommenen, bestätigten Wert während der Behandlung (bestätigt an zwei aufeinanderfolgenden Messungen) oder b) HCV RNA Level von >100 IU/mL während der Behandlung (bestätigt an zwei aufeinanderfolgenden Messungen) bei einem Teilnehmer, der vorher keine detektierbare HCV RNA hatte. • Virussequenzierung: anhand der Baseline-Proben sowie bei Virusdurchbruch <u>Zielkriterien zur Sicherheit:</u>

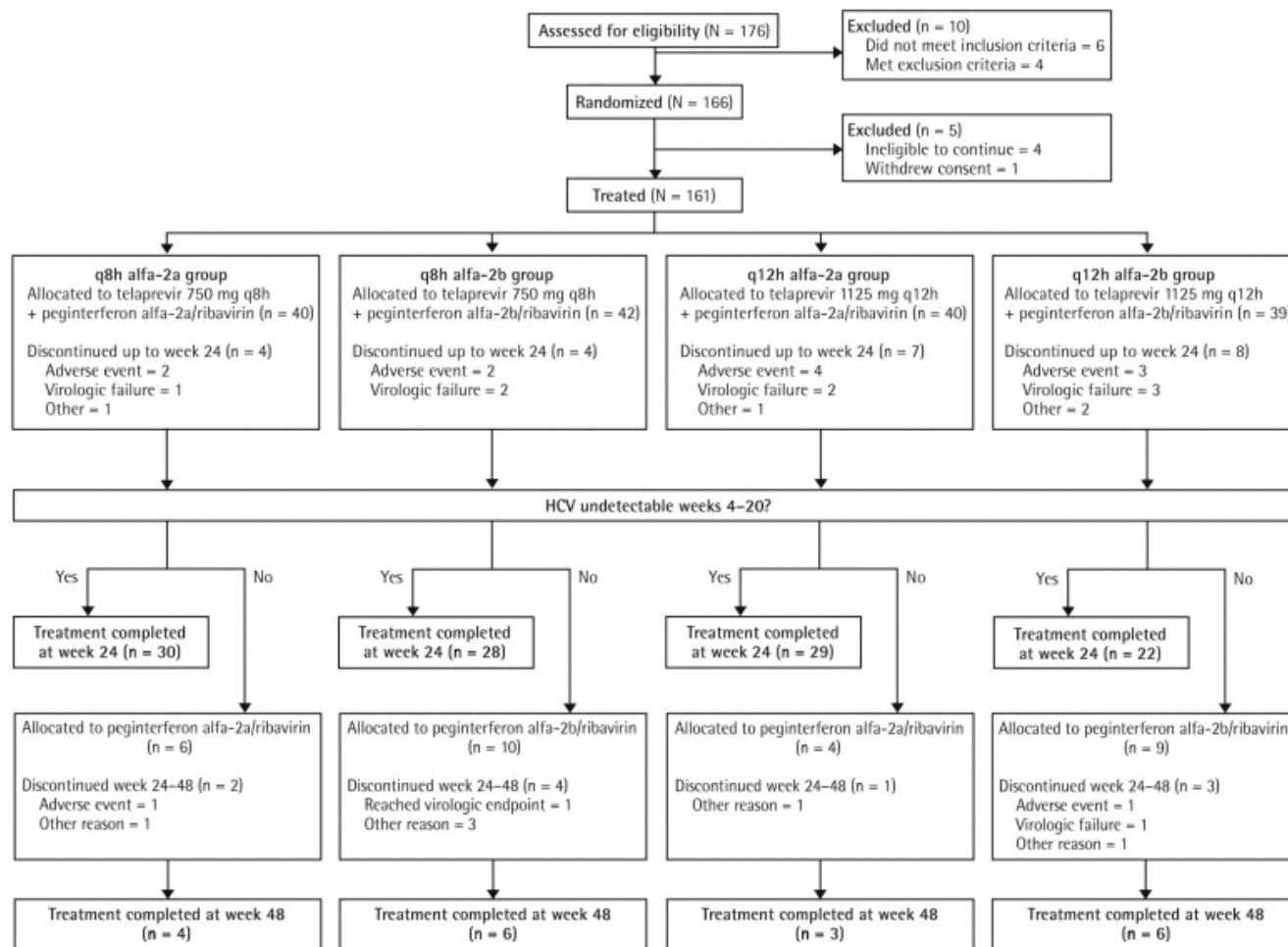
		• Physische Untersuchungen einschließlich Augenuntersuchung, Vitalzeichen • Erfassung aller unerwünschten Ereignisse bis einschließlich Woche 4 nach letzter Studienmedikation, mögliche studienbezogene SUE sowie UE ab Grad 3 bis Studienende • Erhebung serochemischer und haematologischer Parameter sowie Urinanalyse an allen Studienvisiten • 12-Kanal Elektrokardiogramm zu Screening, Baseline Woche 2 der Behandlungszeit
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurden nach Studienbeginn keine Änderungen an den Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Da es sich nicht um eine Studie mit Hypothesentestung handelt, wurde eine formale Fallzahlschätzung vor Beginn der Studie nicht vorgenommen. Eine Interimsanalyse am Ende der Telapivir-Behandlung (Woche 12) ergab, dass der größte Zugewinn im Hinblick auf die Genauigkeit des Parameters „Responserate“ bei einer Steigerung der Fallzahl von 20 auf 30 Teilnehmer je Behandlungsgruppe bestand. Bei einer Gruppengröße über 40 kam es zu keiner nennenswerten Verkleinerung der Konfidenzintervalle mehr, jedoch wurde diese Größe gleichzeitig als hinreichend betrachtet, um UE mit einer Inzidenz von 1% mit 33%iger Wahrscheinlichkeit und einer Inzidenz von 2% bzw. 5% mit einer Wahrscheinlichkeit von 55% bzw. 87% zu erkennen. Daher wurde die Gruppengröße auf 40 Patienten je Arm (insgesamt 160) festgelegt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Zwischenanalyse fand in Woche 12, nach Ende der Behandlung mit Telaprevir statt. Die Ergebnisse dienten der Festlegung der endgültigen Gruppengröße, nicht jedoch als Kriterium für einen Studienabbruch. Es wurde daher keine Korrektur auf multiples Testen vorgenommen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Erzeugung von 6 Randomisierungslisten ohne nähere Angaben zur Methodik
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Permutierte Blocks, Stratifizierung in 6 Strata nach HCV-Genotyp (1a, 1b, unbekannt) und HCV-RNA-Level ($>/\leq 800.000$ IU/mL)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Randomisierung ohne nähere Angaben zur Methodik, keine Angaben zur Methode der Zuordnungsverbergung.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die	Keine Angaben.

	Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Dies war eine offene Studie, es fand keine Verblindung statt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Ausgewertet wurden alle Patienten, die mindestens eine Medikationsdosierung erhielten (full analysis set, FA). Es wurden keine per-Protocol-Analyse. Interimsanalyse am Ende der Telaprevir-Behandlung (Woche 12), ohne Einfluss auf weitere Studienfortführung Finale Auswertung 24 Wochen nach letzter Studienmedikation des letzten Patienten. <u>Basisvariablen:</u> Deskriptive Auswertung aller demografischen und Baselinevariablen nach Behandlungsarmen. <u>Wirksamkeit:</u> • Explorative Auswertungen jeweils je Behandlungsarm: • Log10 HCV-RNA-Werte und Veränderungen gegenüber Baseline • Anteile von Patienten mit viraler Response zu jedem Messzeitpunkt sowie Zeit bis zum Erreichen der viralen Response für jeden Patienten • Anteile von Patienten mit Virusdurchbruch je Messzeitpunkt • Anteile von Patienten mit partieller Response (definiert als Abfall der HCV-RNA um mindestens 2 log) • Frühe virale Kinetik (epsilon) und Veränderung der HCV-RNA gegenüber Baseline zu jedem Messzeitpunkt • Anteile von Patienten mit SVR24 (kein HCV- RNA-Nachweis an Behandlungsende bis 24 Wochen nach Behandlungsende) • Anteile von Patienten mit Relaps zu jedem Messzeitpunkt Für alle antiviralen parameter erfolgte die Ermittlung exakter zweiseitiger binomialer Konfidenzintervalle (95%) für jede Behandlungsgruppe.

		Unteres Limit für die Bestimmung der HCV-RNA aus Plasma war 25 IU/ml. <u>Sicherheit:</u> Gruppierung der UE/SUE anhand von MedDRA PT/SOC, Einstufung der UE/SUE nach Schweregrad und Kausalzusammenhang, Zusammenfassung aller UEs je Behandlungsgruppe, Darstellung Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens 1 UE, Darstellung Anzahl/Anteil Patienten mit mindestens 1 SUE, Anzahl/Anteil Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führten. Außerdem weitere virologische und pharmakokinetische Analysen (ohne Relevanz für dieses Dossier)				
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Wirksamkeit:</u> Zusätzlich gepoolte Auswertungen nach Telaprevir-Dosierungsschemata (2x1125 bzw. 3x750 mg/d) sowie nach Art der Standardtherapie (Peg-IFN alfa-2a + Copegus® bzw. Peg-IFN alfa-2b + Rebetol®). <u>Sicherheit:</u> Verwendung der definierten speziellen Suchkategorien (SSCs) für „Rash“, „Pruritus“ und anorektale UEs				
Resultate						
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)					
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Gruppe	1	2	3	4
		Randomisiert:	41	42	42	41
		Behandlung erhalten:	40	42	40	39
		Für primären Endpunkt berücksichtigt:	40	42	40	39
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gruppe	1	2	3	4
		Randomisiert, aber keine Behandlung erhalten	1	0	2	2
		Vorzeitiger Abbruch der Behandlung:	6	10	9	13
		- UE:	3	2	4	4
		- Lost to Follow up:	0	0	1	1
		- Widerruf Consent:	1	2	1	1
		- Investigator-Entscheidung:	0	0	0	1
		- Non-Compliance:	1	3	1	2
		- Andere Gründe	1	3	2	4

14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 30.10.2007 Studienende: 20.08.2009
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
a: nach CONSORT 2010. b: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und –Morbidity, etc.). c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und -Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen. PEG: pegyliertes Interferon, RBV: Ribavirin, LOD: Nachweisgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, eRVR: erweiterte virologische Ansprechrage, RNA: Ribonukleinsäure, UE: unerwünschtes Ereignis, BMI: Body Mass Index, IWRS: interaktives Web Response System, KI: Konfidenzintervall, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel.		

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



CONSORT Flow Chart – Studie MARCELLIN

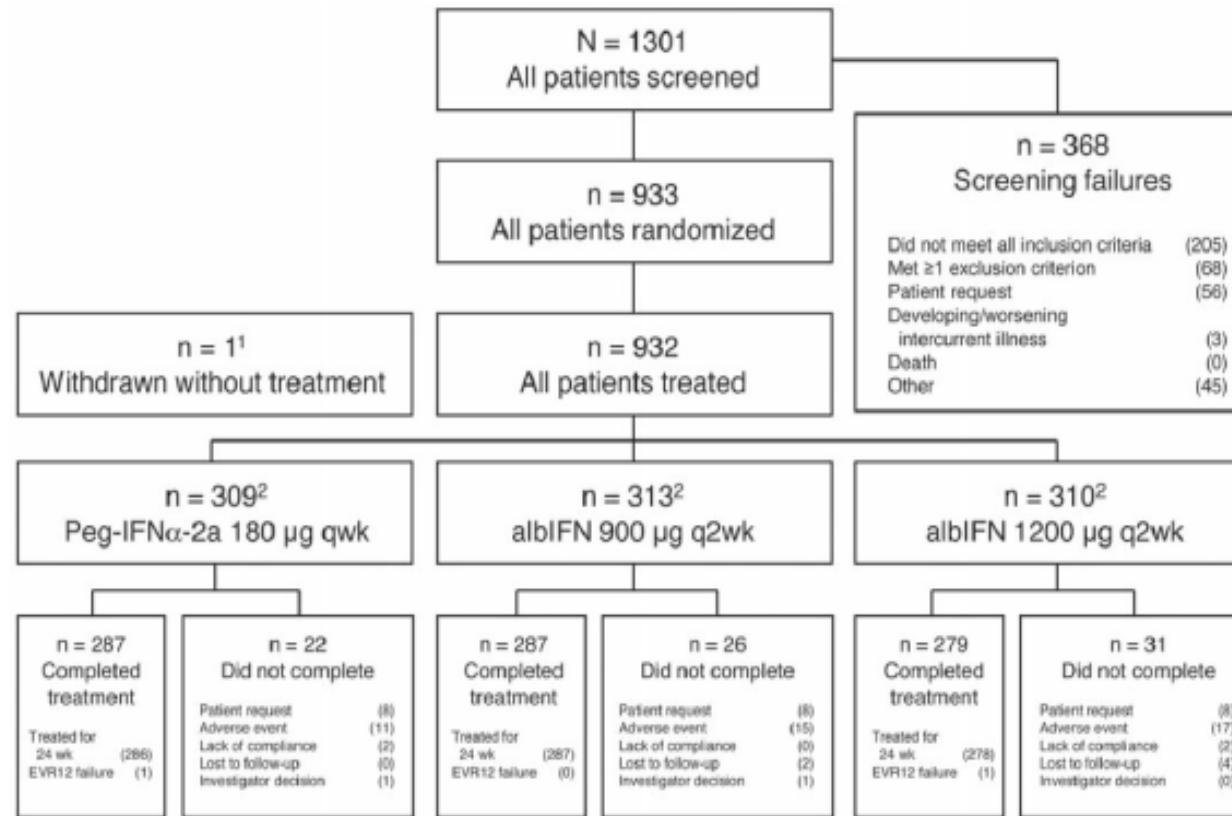
Tabelle 5-31 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Nelson 2010

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich von Wirksamkeit und Sicherheit von Albinterferon alfa-2a vs Peginterferon alfa-2b bei Patienten mit chronischer Hepatitis C
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, kontrollierte, offene Studie Parallel, Zuteilungsverhältnis 1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschluss: • Erwachsene Patienten mit CHC Genotyp 2 oder 3, die bisher nicht mit Interferon behandelt wurden • Leberbiopsie innerhalb der letzten zwei Jahre Ausschluss • Dekompensierte Lebererkrankung • Andere Lebererkrankung • Thrombocytopenie (<90,000/µl), Neutropenie (<1500/µL) • Anamnestisch moderat bis schwere psychiatrische Erkrankung, immunologische Erkrankung, unbehandelte Schilddrüsenerkrankung • HBV-positiv oder HIV-positiv • Relevante Komorbidität
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Keine Angaben zur Organisation; weltweit
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe A Peginterferon alfa-2a 180 µg wöchentlich subkutan Gruppe B Albinterferon 900 µg alle 2 Wochen subkutan Gruppe C Albinterferon 1200 µg alle 2 Wochen subkutan Alle Patienten erhielten zusätzlich Ribavirin oral (800 mg/Tag). Die Behandlungsdauer betrug 24.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden	Primärer Endpunkt: SVR 24 (kein Nachweis von HCV-RNA 24 Wochen nach Ende der Behandlung) Keine weiteren Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	(z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter der Annahme einer SVR-Rate von 77,2% für alle Gruppen wurde die Fallzahl so bestimmt, dass mit 90%iger Power die Nichtunterlegenheit beider Albinterferondosierungen gegenüber von Peginterferon alfa-2a gezeigt werden kann (mit einseitigem alpha-Level von 0,025. Die Nicht-Unterlegenheits-Grenze von 12% basierte auf einer Kombination aus statistischer Begründung und klinischer Beurteilung.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung mittels interaktivem Voice-Response-System
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung (3 je Block); Stratifizierung nach Genotyp, Ausgangsviruslast ($\geq$ bzw. <800.000 IU/mL)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine Angaben
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrale Randomisierung mittels interaktivem Voice-Response-System
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Offene Studien
11b	Falls relevant, Beschreibung der	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Keine relevanten Angaben. Dargestellt sind SVR-Raten und 95%KI für jede Gruppe.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht relevant
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisiert wurden 933 Patienten, ein Patient wurde nach Randomisierung, aber vor Behandlung ausgeschlossen (keine Angabe der Gruppe) Es verblieben: Gruppe A: 309, Gruppe: 313, Gruppe C 310 b) alle verbliebenen Patienten wurden behandelt c) es wurden alle randomisierten und behandelten Patienten für die Analyse von SVR berücksichtigt
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	6 Patienten „lost to follow up“ (0 in Gruppe A, 2 in Gruppe B und 4 in Gruppe C)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde durchgeführt zwischen Februar 2007 und Oktober 2008
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Soweit der Publikation zu entnehmen, endete die Studie wie geplant nach Behandlung und Nachbeobachtung aller randomisierten Teilnehmer
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.



CONSORT Flow Chart – Studie Nelson 2010

Tabelle 5-32 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Osinusi 2013

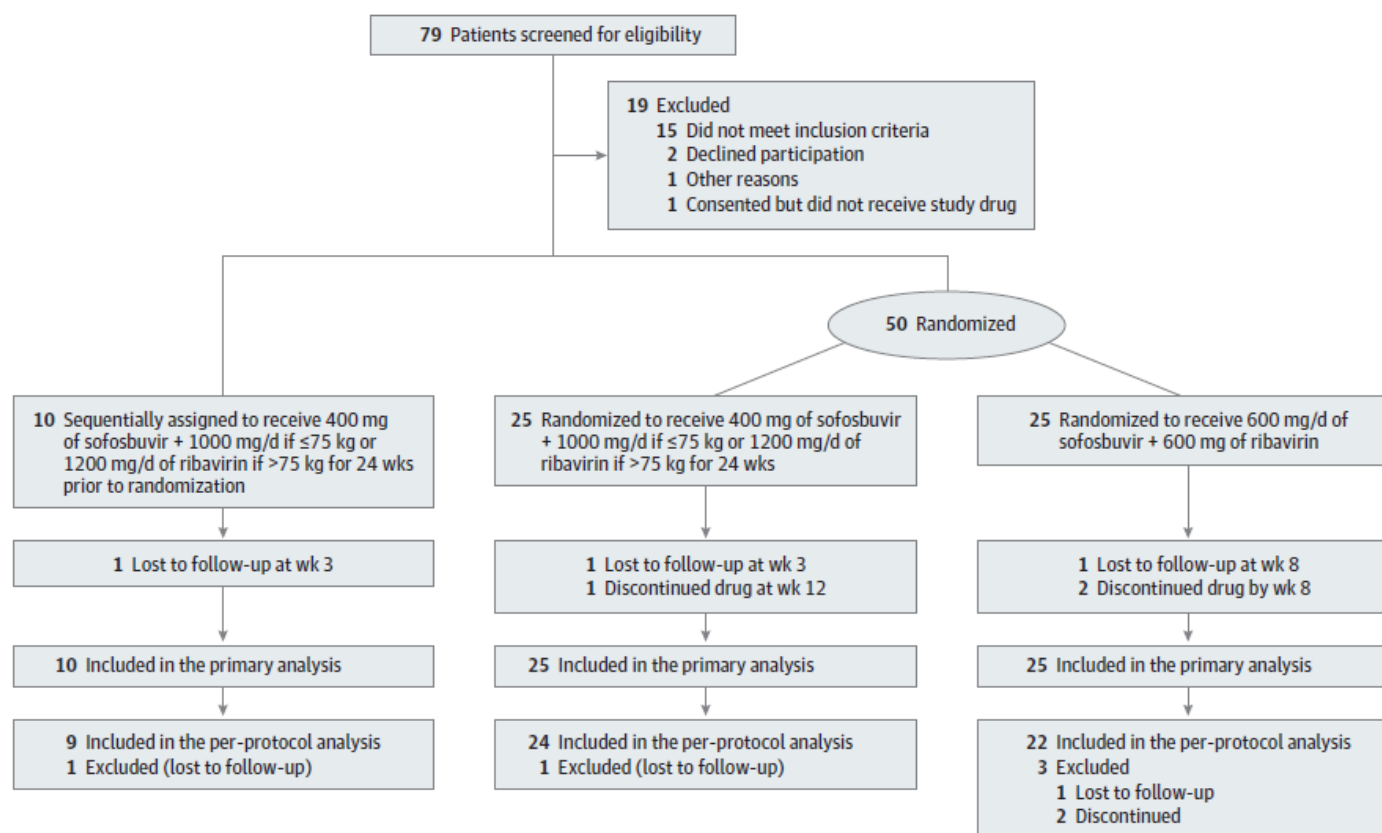
Es handelt sich nicht um eine kontrollierte Studie. Die Studie wird der Vollständigkeit wegen beschrieben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Sofosbuvir mit gewichtsabhängig oder fix dosiertem Ribavirin bei Patienten mit CHC und unvorteilhaften Behandlungscharakteristika.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte offene Studie Parallel, Zuteilungsverhältnis 1:1 im Teil 2
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevanten Änderungen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschluss: • HCV Genotyp 1 • CHC bestätigt durch Leberbiopsie • Keine Vorbehandlung • HIV und HBV negativ • Neutrophile mindestens 750/μL, Plättchen mindestens 50.000/μL, Hämoglobin mindestens 11g/dL (Frauen) bzw. 12g/dL (Männer)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Regulatory Compliance and Human Subjects Protection Branch (RCHSPB), National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), National Institutes of Health (NIH); USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Part 1: 400mg Sofosbuvir und gewichtsabhängig dosiertes Ribavirin (1000mg <75kg, 1200 mg >75kg) jeweils oral für 24 Wochen Part 2: Gruppe A: 400mg Sofosbuvir und niedrig dosiertes Ribavirin (600mg) jeweils oral für 24 Wochen Gruppe B: 400mg Sofosbuvir und gewichtsabhängig dosiertes Ribavirin (1000mg <75kg, 1200 mg >75kg) jeweils oral für 24 Wochen
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der	Primär: SVR24 (keine HCV-RNA nachweisbar 24 Wochen nach Ende der Therapie); Sicherheit der Therapie Sekundär: Anteil von Patienten mit nicht nachweisbarer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	HCV-RNA zu definierten Zeitpunkten,
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine relevanten
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter der Annahme, dass die frühe Response-Rate für die gewichtsabhängig dosierte Gruppe bei 90% liegt, für die fix dosierte Gruppe bei 85%. Mit 50 Teilnehmern kann Studie den Unterschied eine Differenz in der frühen Response zwischen $\pm 0,18$ schätzen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Auf der Basis von 60 Zufallszahlen wurde in Blöcken von 4 Zahlen randomisiert. Innerhalb eines Blocks wurden die höchsten Zahlen der gewichtsabhängig dosierten Gruppe zugeordnet, die niedrigsten der fix dosierten.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	s.o.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nein. Durchführung der Zuteilung unklar.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Offene Studie
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Unklar, wie sich die Gabe von Ribavirin im Teil 2 unterschied..

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Binäre Variablen: Fisher's exact test Kontinuierliche Variablen: Wilcoxon-Rank-Sum-Test
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht relevant
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Es wurden 50 Patienten randomisiert (Gruppe A: 25; Gruppe B: 25) b) es wurden alle randomisierten Patienten behandelt c) es wurden alle randomisierten Patienten für die Analyse von SVR nach ITT berücksichtigt
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Für die Per-Protocol-Analyse wurden 4 Patienten ausgeschlossen (Gruppe A: 1 wegen lost to follow-up; Gruppe B 3 wegen lost to follow-up (1) und vorzeitigem Abbruch der Therapie (2))
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Durchführung der Studie zwischen September 2011 und Dezember 2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet, nach dem alle Patienten behandelt und nachbeobachtet wurden
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.



The first 10 were sequentially enrolled from eligible participants in an open-label exploratory group. Relapse is determined at any time after end of treatment response but prior to sustained virologic response at 24 weeks. The

patient who discontinued at week 12 was still included in both analyses as having reached sustained virologic response at 24 weeks.

CONSORT Flow Chart – Studie Osinusi 2013

Tabelle 5-33 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PROPEL

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Triple-Therapie aus Mericitabin in Kombination mit der Standardtherapie aus pegyliertem Interferon alpha 2a und Ribavirin über 8 und 12 Wochen bei therapienaiven Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion vom Genotyp 1 oder 4. Es wurde keine statistische Hypothese überprüft.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, parallele, multizentrische Studie der Phase IIb. Die Zuteilung erfolgte im Verhältnis 1:1 zu einer der vier Behandlungsarme oder der Placebogruppe.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben zu relevanten Änderungen der Studienmethodik nach Studienbeginn.
4	Probanden / Patienten	Therapienaive, erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion vom Genotyp 1 oder 4, mit oder ohne Zirrhose.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> • Alter: ≥ 18 Jahre. • Diagnose: Chronische HCV Infektion vom Genotyp 1 oder 4 • Zirrhose-Status: Patienten mit oder ohne Zirrhose. Bei Patienten mit Zirrhose war durch eine bildgebende Untersuchung der Leber ein hepatozelluläres Karzinom auszuschließen. • Viruslast: HCV RNA ≥ 50.000 IU/mL • Vorbehandlung: therapienaive Patienten • BMI ≥ 18 kg/m² <u>Ausschlusskriterien^c:</u> • Hepatitis A oder B Infektion • Bestehende oder vorangegangene andere Erkrankung, die mit einer chronischen Lebererkrankung assoziiert ist • Bestehende oder vorangegangene dekompensierte Lebererkrankung • Vorangegangene Nierenerkrankung
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	65 Studienzentren in USA, Australien, Kanada, Österreich, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, UK
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Tripletherapie aus Mericitabin und RBV+PEG2a für 8 bzw. 12 Wochen und einer anschließenden Response-gesteuerten Weiterbehandlung (entsprechend eRVR, definiert als undetektierbare HCV RNA von Woche 4 bis Wochen 22) mit der Standardtherapie RBV+PEG2a.

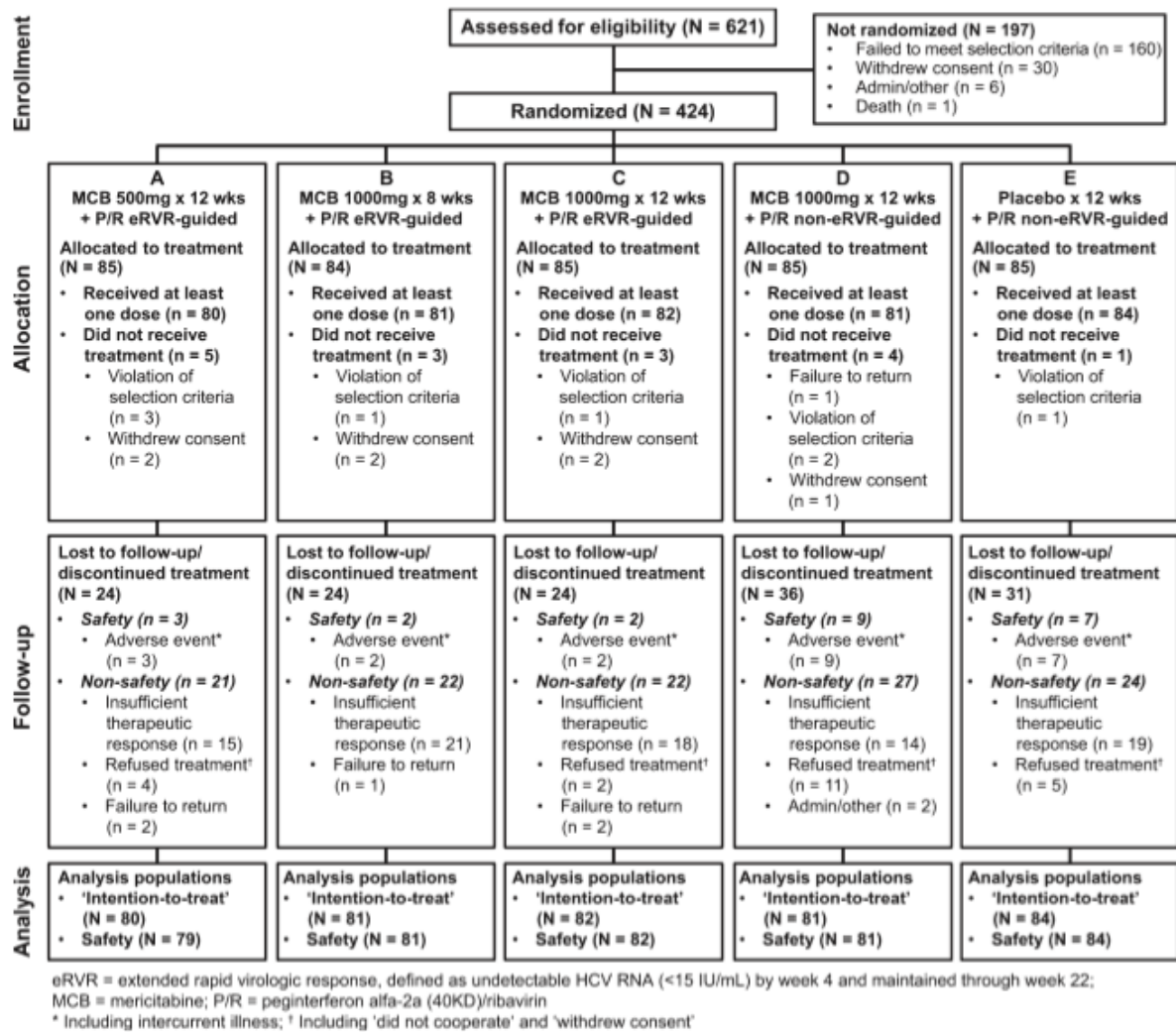
		Gruppe A: Mericitabin 500mg + RBV/PEG2a 12 Wochen, dann - RBV/PEG2a 12 Wochen Patienten mit eRVR - RBV/PEG2a 24 Wochen Patienten ohne eRVR Gruppe B: Mericitabin 500mg + RBV/PEG2a 12 Wochen, dann - RBV/PEG2a 12 Wochen Patienten mit eRVR - RBV/PEG2a 24 Wochen Patienten ohne eRVR Gruppe C: Mericitabin 1000mg + RBV/PEG2a 8 Wochen, dann - RBV/PEG2a 16 Wochen Patienten mit eRVR - RBV/PEG2a 28 Wochen Patienten ohne eRVR Gruppe D: Mericitabin 1000mg + RBV/PEG2a 12 Wochen, dann - RBV/PEG2a 24 Wochen Patienten mit eRVR Gruppe E: Plazebo + RBV/PEG2a 12 Wochen, dann - RBV/PEG2a 24 Wochen Patienten mit eRVR <u>Mericitabin:</u> täglich orale Einnahme von 500 – 1000 mg verteilt auf 2 Dosen <u>Ribavirin:</u> täglich orale Einnahme verteilt auf 2 Dosen in gewichtsabhängiger Dosierung: • 1000 mg/Tag (5 x 200 mg) für Patienten <75 kg Körpergewicht • 1200 mg/Tag (6 x 200 mg) für Patienten >75 kg Körpergewicht. <u>Pegyliertes Interferon alpha 2a:</u> 180µg pro Woche als subkutane Injektion <u>Plazebo:</u> Identisch aussehende Plazebo-Präparate für Mericitabin wurden in gleicher Menge entsprechend dem Dosierungsschema der Studienmedikation verabreicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium SVR24:</u> Anteil der Patienten mit dauerhaften virologischem Ansprechen 24 Wochen nach Therapieabschluss (SVR24), definiert als HCV RNA < LLOQ <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> - Anteil der Patienten mit HCV RNA < LLOQ bei jeder Studienvisite inklusive Therapieende, SVR4 und SVR12 - Anteil der Patienten mit Relapse, die bei Therapieende HCV RNA < LLOQ hatten <u>Zielkriterien zur Sicherheit</u> Erhebungen zur Sicherheit umfassten Erfassung der unerwünschten Ereignisse (UE), klinische Laborwerte, Elektrokardiogramm sowie ophthalmologische Ereignisse. Die präklinische Studien ein Signal bei renalen Ereignissen zeigten, unterlag dieser Bereich im Fokus der Untersuchungen zur Sicherheit von Mericitabin.

6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurde keine Änderung der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde keine statistische Hypothese getestet, weshalb die Fallzahl pro Behandlungsgruppe nicht herangezogen wurde, um die Wahrscheinlichkeit eines Typ I Error zu kontrollieren oder eine statistische Power zu liefern.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es war keine Zwischenanalyse vorgesehen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Die Randomisierungssequenz wurde zentral durch den Sponsor generiert und in ein doppelblindes Label integriert.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	In der Reihenfolge ihres Studieneinschlusses wurden Patienten durch ein zentrales interaktives Voice Response System (IVRS) oder Web Response System (IWRS) randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es erfolgte eine Stratifizierung nach - geographischer Region
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet. Die Randomisierung wurde in einen doppelblinden Label integriert und an das Studienzentrum übermittelt. Die Randomisierungsliste war dem Studienzentrum oder den Monitoren nicht zugänglich. Patienten und Investigatoren waren bis zum 24 Wochen nach Ende der Behandlung verblindet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungssequenz wurde zentral durch den Sponsor generiert und in ein doppelblindes Label integriert.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Doppelblinde Studie, bei der nach Abschluss des Screenings a) die Patienten, b) Behandler und c) Beurteiler der Zielgrößen verblindet waren.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Placebo-Präparate von Mericitabin waren identisch in Aussehen, Form und Größe, waren identisch verpackt und wurden nach demselben Dosierungsschema verabreicht.

12	Statistische Methoden																									
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für individuelle Patientenraten wurde das 95% KI mittels der Wilson Score Methode ohne Kontinuitäts-Korrektur kalkuliert. Virologische Ansprechraten und deren auf der Binominalverteilung basierendem 95% KI wurden für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst.																								
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalysen</u> Es wurden Subgruppenanalysen für Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte hinsichtlich des Fibrose Stadium der Patienten bei Studienbeginn durchgeführt. Eine <i>ad hoc</i> Analyse wurde bei Patienten durchgeführt, die an den Biomarkertests teilgenommen hatten: IL28B Genotyp (CC / nicht CC)																								
Resultate																										
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	.																								
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden 621 Patienten gescreent, 424 Patienten wurden randomisiert. 197 Patienten wurden nicht randomisiert, weil sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten (n=160), ihre Einwilligung zurück zogen (n=30), verstarben (n=1) oder andere Gründe vorlagen (n=6), die zum Studienausschluss führten. Die Patienten wurden zu gleichen Teilen in die Behandlungsgruppen randomisiert. 408 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation und wurden für die Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt (Intent-to-treat Population). <table><tr><td></td><td>Randomisiert</td><td>Studienmedikation erhalten</td><td>Analyse des primären Endpunktes</td></tr><tr><td>Gruppe A</td><td>85</td><td>80</td><td>80</td></tr><tr><td>Gruppe B</td><td>84</td><td>81</td><td>81</td></tr><tr><td>Gruppe C</td><td>85</td><td>82</td><td>82</td></tr><tr><td>Gruppe D</td><td>85</td><td>81</td><td>81</td></tr><tr><td>Gruppe E</td><td>85</td><td>84</td><td>84</td></tr></table>		Randomisiert	Studienmedikation erhalten	Analyse des primären Endpunktes	Gruppe A	85	80	80	Gruppe B	84	81	81	Gruppe C	85	82	82	Gruppe D	85	81	81	Gruppe E	85	84	84
	Randomisiert	Studienmedikation erhalten	Analyse des primären Endpunktes																							
Gruppe A	85	80	80																							
Gruppe B	84	81	81																							
Gruppe C	85	82	82																							
Gruppe D	85	81	81																							
Gruppe E	85	84	84																							
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	139 Patienten verließen die Studie vorzeitig: <table><tr><td></td><td>Vorzeitiger Abbruch der Therapie</td><td>Unerwünschte Ereignisse</td><td>Mangelnde Wirksamkeit</td><td>Lost to follow up</td><td>Verweigerung der Therapie</td></tr><tr><td>Gruppe A</td><td>24</td><td>3</td><td>15</td><td>2</td><td>4</td></tr><tr><td>Gruppe B</td><td>24</td><td>2</td><td>21</td><td>1</td><td>0</td></tr></table>		Vorzeitiger Abbruch der Therapie	Unerwünschte Ereignisse	Mangelnde Wirksamkeit	Lost to follow up	Verweigerung der Therapie	Gruppe A	24	3	15	2	4	Gruppe B	24	2	21	1	0						
	Vorzeitiger Abbruch der Therapie	Unerwünschte Ereignisse	Mangelnde Wirksamkeit	Lost to follow up	Verweigerung der Therapie																					
Gruppe A	24	3	15	2	4																					
Gruppe B	24	2	21	1	0																					

		Gruppe C	24	2	18	2	2
		Gruppe D	36	9	14	0	11*
		Gruppe E	31	7	19	0	5
		*2 weitere Patienten gaben „andere Gründe“ für den Abbruch der Therapie an.					
14	Aufnahme / Rekrutierung						
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss erster Patient: März 2009 Ausschluss letzter Patient: Juli 2011					
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.					
A: nach CONSORT 2010. B: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und –Morbidity, etc.). c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und -Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen. SOF: Sofosbuvir, RBV: Ribavirin, LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, RNA: Ribonukleinsäure, KI: Konfidenzintervall, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel.							

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



CONSORT Flow Chart – Studie PROPEL

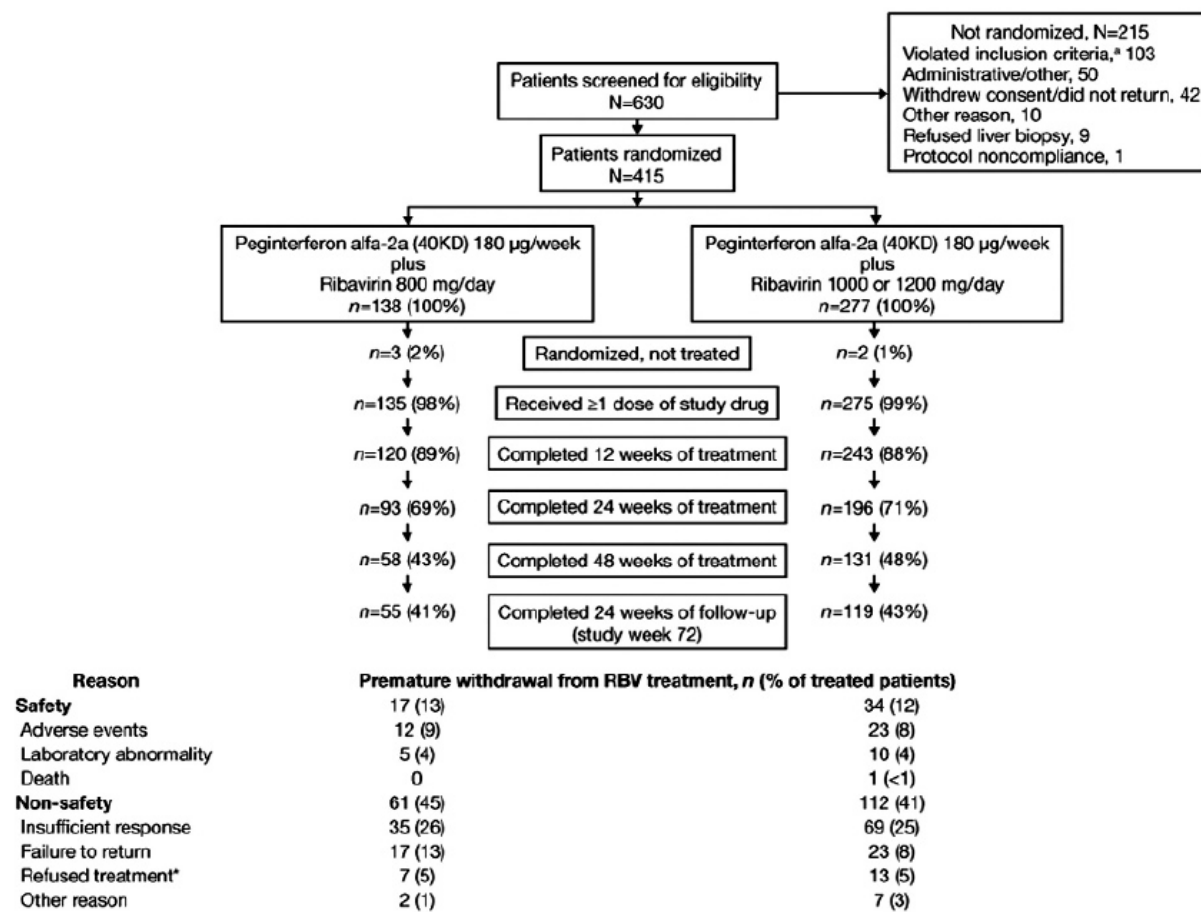
Tabelle 5-34 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Rodriguez-Torres 2012

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich von zwei Ribavirin-Dosierungen (fixe Dosis und gewichtsabhängig) bei Patienten mit CHC und HIV-Ko-Infektion.
-	Methoden	
3	Studiendesign	Randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete Studie
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Parallel, Zuteilungsverhältnis 1:2
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschluss: Anti-HCV- und HCV-RNA-positiv HCV Genotyp 1 HIV-Erkrankung stabil und CD4+ >100/μL Ausschluss: • Vorherige Behandlung der CHC mit Interferon oder Arzneimittel in Entwicklung • Dekompensierte Lebererkrankung • Andere Lebererkrankung • Hinweis auf Hepatitis A oder B • Laborwerte außerhalb der Norm (Neutrophile, Thrombozyten, Hämoglobin, Serumkreatinin) • Schwere andere Erkrankung, insbesondere psychiatrisch (auch in der Vorgeschichte) • Weitere Gründe
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Keine Angaben zur Organisation; USA, Spanien, Portugal
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe A: Täglich 800 mg Ribavirin oral Gruppe B: Täglich 1000mg (<75 kg KG) oder 1200mg (>75 kg KG) oral Alle Patienten erhielten wöchentlich 180μg Peginterferon alfa-2a subkutan. Die Behandlungsdauer betrug 48 Wochen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der	Primär: SVR24 (keine HCV-RNA 24 Wochen nach Behandlungsende nachweisbar) Sekundär: RVR, EVR, cEVR, pEVR und Sicherheit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angabe
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Fallzahl wurde bestimmt, um mit Wahrscheinlichkeit von 0,49 bzw. 0,8 eine Verbesserung von 10% bzw. 15% durch gewichtsabhängig dosiertes Ribavirin nachzuweisen (χ^2 -Test mit zweiseitigem alpha-Level von 0,05). Ausgegangen wurde von 30% SVR-Rate durch fixe Dosis Ribavirin.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angabe
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computer-erzeugte Liste
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach geographischer Region, Ethnie (non-Hispanic African-American) und Zirrhose (ja/nein)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	allocation concealment
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Liste der Zuteilung beim Sponsor
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Verblindung für Patienten und Behandler. Verblindung durch Abgabe von Ribavirin und passenden Placebo-Tabletten.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Intervention identisch, lediglich Ribavirin-Dosis unterschiedlich
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	SVR-Raten: Cochran-Mantel-Haensel-Test, stratifiziert
12b	Weitere Analysen, wie z. B.	Nicht relevant

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) randomisiert wurden 415 Patienten (138 Gruppe A, 277 Gruppe B) b) behandelt wurden in Gruppe A 135 Patienten , in Gruppe B 275 Patienten c) Für die Analyse von SVR wurden alle randomisierten und behandelten Patienten berücksichtigt
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gruppe A: 3 Patienten ausgeschlossen, weil nicht behandelt; 17 Patienten brachen wegen UE vorzeitig ab, 61 Patienten aus anderen Gründen Gruppe B: 2 Patienten ausgeschlossen, weil nicht behandelt; 34 Patienten brachen wegen UE vorzeitig ab, 69 Patienten aus anderen Gründen
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient wurde im Juni 2006 gescreent, der letzte Patient beendet im April 2009 das Follow-Up.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nach Angaben der Studie wurde die Studie wie geplant beendet, nach dem alle Patienten behandelt und nachbeobachtet wurden.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.



*Including 'did not co-operate' and 'withdrew consent'

CONSORT Flow Chart – Studie Rodriguez-Torres 2012

Tabelle 5-35 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Rossignol 2009

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie war, die Sicherheit und antivirale Wirksamkeit von Nitazoxanid in Kombination mit PEG2 jeweils mit oder ohne Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion vom Genotyp 4 zu untersuchen. Es wurde keine statistische Hypothese formuliert.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offen, Plazebo-kontrollierte, parallele, multi-zentrische Studie der Phase II. Die Zuteilung erfolgte offen entsprechend der kalkulierten Fallzahl.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben zu relevanten Änderungen der Studienmethodik nach Studienbeginn.
4	Probanden / Patienten	Therapienaive, erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion vom Genotyp 4.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> • Alter: ≥ 18 Jahre. • Diagnose: Chronische HCV Infektion vom Genotyp 4 • Zirrhose-Status: mit oder ohne Zirrhose. • Viruslast: keine Angaben • Vorbehandlung: terapienaive Patienten <u>Ausschlusskriterien^c:</u> • Lebererkrankungen anderer Ursache als Hepatitis C Infektion • Hepatitis B Infektion • Vorangegangener Alkoholmissbrauch von >40 g/Tag
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	2 Studienzentren in Ägypten
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Patienten der Gruppe B und C erhielten für die Dauer von 12 Wochen eine Lead-In Phase mit Nitazoxanid-Monotherapie, bevor die Behandlung in Kombination mit PEG2a mit oder ohne RBV für weitere 36 Wochen fortgeführt wurde. Patienten der Gruppe A erhielten über den gesamten Zeitraum von 48 Wochen die Standardtherapie (PEG2a+RBV): Gruppe A: PEG2a+RBV 48 Wochen Gruppe B: Nitazoxanid Monotherapie 12 Wochen, dann Nitazoxanid+PEG2a 36 Wochen

		Gruppe C: Nitazoxanid Monotherapie 12 Wochen, dann Nitazoxanid+PEG2a+RBV 36 Wochen <u>Nitazoxanid:</u> 500 mg oral bid <u>Pegyliertes Interferon alpha-2a:</u> 180µg pro Wochen als subkutane Injektion <u>Ribavirin:</u> täglich orale Einnahme verteilt auf 2 Dosen in gewichtsabhängiger Dosierung: • 1000 mg/Tag (5 x 200 mg) für Patienten <75 kg Körpergewicht • 1200 mg/Tag (6 x 200 mg) für Patienten >75 kg Körpergewicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium:</u> - Anteil der Patienten mit SVR24 <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> - Anteil der Patienten mit schnellem virologischen Ansprechen (<i>rapid virologic response</i>, RVR), definiert als HCV RNA < LOD nach 4 Wochen Kombinationstherapie - Anteil der Patienten mit vollständigem frühen viralen Ansprechen, definiert als HCV RNA < LOD nach 12 Wochen Kombinationstherapie - Anteil der Patienten mit einem Ansprechen bei Behandlungsende (<i>End of treatment response</i>) - Anteil der Patienten mit einer ALT Normalisierung <u>Zielkriterien zur Sicherheit:</u> Parameter zur Sicherheit umfassten die Erfassung unerwünschter Ereignisse und sicherheitsbezogener Labor-Parameter zu jeder Untersuchung.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurde keine Änderung der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Fallzahl von 40 Patienten in Gruppe A und 28 Patienten in Gruppe B und C wurde kalkuliert, um mit einer über 80%igen Power einen Unterschied von 35% hinsichtlich der proportionalen Responderate (Gruppe C versus Gruppe A) mittels exaktem Fisher-Test mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 zu detektieren.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die primäre Analyse wurde durchgeführt, nachdem alle randomisierten Patienten die 2-wöchige Behandlungsphase mit der Studienmedikation abgeschlossen bzw. die Studie vorzeitig abgebrochen hatten. Die finale Analyse wurde durchgeführt, nachdem alle Patienten die gesamte Behandlungsphase abgeschlossen bzw. die Studie vorzeitig abgebrochen hatten.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Es wurde eine Computer-generierte Randomisierungsliste vom Sponsor erstellt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine weiteren Angaben.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die war eine offene Studie, es erfolgte keine Geheimhaltung der Zuteilung. Es wurde eine Computer-generierte Randomisierungsliste vom Sponsor erstellt, gemäß derer die Studienmedikation verpackt und mit der Patientenummer beschriftet an das Studienzentrum übermittelt wurde.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Es wurde eine Computer-generierte Randomisierungsliste vom Sponsor erstellt, gemäß derer die Studienmedikation verpackt und mit der Patientenummer beschriftet an das Studienzentrum übermittelt wurde. Der Investigator nahm Patienten in die Studie auf und randomisierte diese sequentiell in einen der drei Behandlungsarme anhand der nächsten verfügbaren nummerierten Packung mit Studienmedikation.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Dies war eine offene Studie, weder Patienten noch Behandler waren verblindet. Labormitarbeiter waren verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analyse des primären Endpunktes:</u> Die primäre Analyse der Wirksamkeit wurde konzipiert, um die proportionalen SVR-Raten zwischen Gruppe B (Nitazoxanid+PEG2a) und Gruppe C (Nitazoxanid+PEG2a+RBV) anhand eines zweiseitigen exakten Fisher-Test mit einem Signifikanzniveau von 0,05 zu vergleichen. SVR-Raten wurden anhand der 95% KI des Unterschiedes zwischen den Gruppen verglichen. Proportionale Interims-Responseraten wurden mittels Chi-Quadrat oder dem exakten Fisher-Test verglichen. <u>Analyse der sekundären Endpunkte:</u> Mittlere Abnahme der HCV RNA vom Ausgangswert bis Woche 4 wurden anhand einer Varianzanalyse und dem Student Test verglichen. Die Abnahme der HCV RNA während der 12-wöchigen Lead-

		In Phase wurden mittels Varianzanalyse mit Messwiederholungen (<i>repeated-measures analyses of variance</i>) analysiert.																				
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Explorative logistische Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um demographische oder krankheitsbezogene Faktoren zu identifizieren, die einen Einfluss auf das Erreichen der SVR haben.																				
Resultate																						
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)																					
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden 97 Patienten in die Studie eingeschlossen. Ein Patient (Gruppe 3) zog seine Einwilligung vor Studienbeginn wieder zurück, sodass 96 Patienten behandelt und für die Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt wurden: Gruppe A (PEG2a + RBV): 40 Patienten Gruppe B (NTZ + PEG2a): 28 Patienten Gruppe C (NTZ + PEG2a+RBV): 28 Patienten																				
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<table><tr><td></td><td>Gruppe A</td><td>Gruppe B</td><td>Gruppe C</td></tr><tr><td>Patienten in ITT:</td><td>40</td><td>28</td><td>28</td></tr><tr><td>Vorzeitiger Abbruch:</td><td>8</td><td>6</td><td>4</td></tr><tr><td>- unerwünschtes Ereignis</td><td>5</td><td>4</td><td>0</td></tr><tr><td>- Nicht kompliant</td><td>3</td><td>2</td><td>4</td></tr></table>		Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Patienten in ITT:	40	28	28	Vorzeitiger Abbruch:	8	6	4	- unerwünschtes Ereignis	5	4	0	- Nicht kompliant	3	2	4
	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C																			
Patienten in ITT:	40	28	28																			
Vorzeitiger Abbruch:	8	6	4																			
- unerwünschtes Ereignis	5	4	0																			
- Nicht kompliant	3	2	4																			
14	Aufnahme / Rekrutierung																					
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss erster Patient: März 2006 Abschluss letzter Patient: Februar 2008																				
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.																				
A: nach CONSORT 2010. B: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und –Morbidität, etc.). c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und -Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen. NTZ: Nitazoxanid, PEG2a: Pegyliertes Interferon alpha-2a, RBV: Ribavirin, LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, RNA: Ribonukleinsäure, : Konfidenzintervall, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel, LOD: Limit of Detection.																						

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

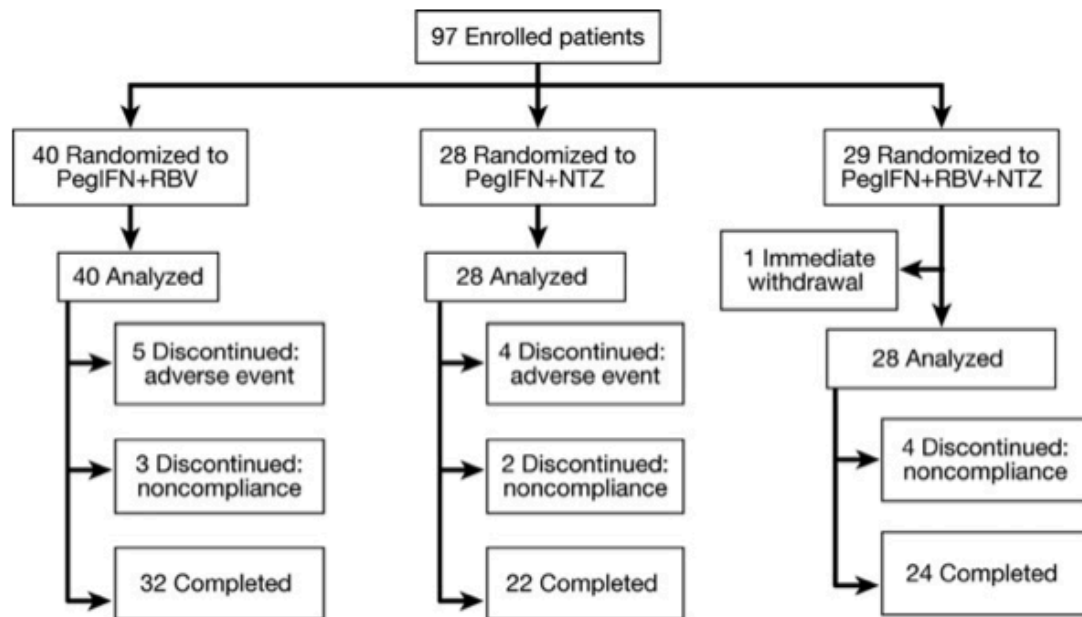


Figure 2. Patient disposition flowchart. NTZ, nitazoxanide 500 mg twice daily; PegIFN, peginterferon alfa-2a 180 μ g/wk; RBV, ribavirin 1000–1200 mg/day.

CONSORT Flow Chart – Studie Rossignol 2009

Tabelle 5-36 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Scotto 2008

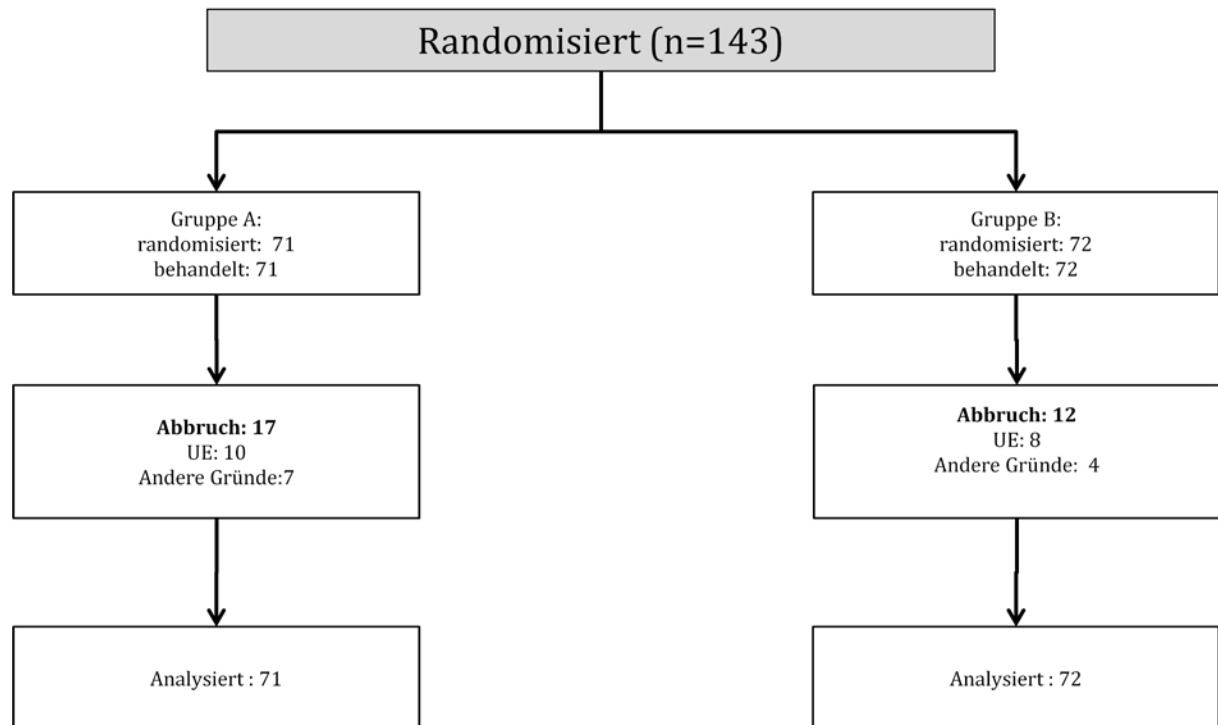
Es handelt sich nicht um eine kontrollierte Studie. Die Studie wird der Vollständigkeit wegen beschrieben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich von Wirksamkeit und Sicherheit von Peginterferon alfa-2a vs Peginterferon alfa-2b bei erfolglos vorbehandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte offene Studie Parallel, Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschluss: • Erfolgreiche Vorbehandlung mit Interferon/Ribavirin; Behandlungsdauer mindestens 3 Monate, Non-Responder • ALT >2fach ULN • HCV-RNA positiv • Leberbiopsie in den letzten 12 Monaten • Keine antivirale oder immunologische Therapie in den letzten 3 Monaten • Laborparameter über bestimmten Werten (Hämoglobin, Leukozyten, Neutrophile, Plättchen, alpha-Fetoprotein) • Leberzellkarzinom durch Ultraschall in den letzten 3 Monaten ausgeschlossen • Schwangerschaftstest negativ Ausschluss: • Andere Lebererkrankung • Leberdekompensation in der Vorgeschichte • HIV-positiv • Drogenabusus • Komorbidität (z. B. Depression, Epilepsie) • Stillzeit
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Keine Angaben zur Organisation; Italien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe A: Peginterferon alfa-2a 180 µg wöchentlich subkutan und Ribavirin täglich. Gruppe B

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Peginterferon alfa-2b 1,5µg/kg wöchentlich subkutan und Ribavirin oral täglich. In beiden Gruppen wurde Ribavirin gewichtsabhängig gegeben (15mg/kg). Die Behandlungsdauer betrug 48 Wochen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primär: SVR24 (keine HCV-RNA nachweisbar 24 Wochen nach Ende der Therapie) Sekundär: Normalisierung der ALT 24 Wochen nach Ende der Behandlung
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Vorbereitete numerische Randomisierungsmethode
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Vorbereitete numerische Randomisierungsmethode
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nein. Durchführung der Zuteilung unklar.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie	Offene Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identische Intervention, die sich nur durch die Art des Peginterferon alpha-2 unterschieden.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	SVR-Rate: Chi-Quadrat-Test.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Es wurden 143 Patienten randomisiert (Gruppe A: 71; Gruppe B: 72) b) es wurden alle randomisierten Patienten behandelt c) es wurden alle randomisierten Patienten für die Analyse von SVR berücksichtigt
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Es wurden keine Patienten ausgeschlossen.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Durchführung der Studie zwischen November 2001 und Juni 2007
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Aus den Angaben der Studie kann gefolgert werden, dass die Studie wie geplant beendet wurde, nach dem alle Patienten behandelt und nachbeobachtet wurden
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.



CONSORT Flow Chart – Studie Scotto 2008

Tabelle 5-37 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPRINT-1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Dies war eine offene, randomisierte Vergleichsstudie mit erwachsenen, therapie-naiven Patienten mit chronischer Hepatitis C des Genotyp 1, in welcher die Sicherheit und Wirksamkeit unterschiedlicher Kombinationstherapien untersucht wurde. Die Studie verglich im ersten Teil (Part I) die Wirksamkeit verglichen von 4 verschiedenen Behandlungsschemata einer Kombinationstherapie aus Boceprevir (BOC) plus Standardtherapie aus PEG +RBV im Vergleich zur Standardtherapie alleine gemessen am anhaltenden virologischen Ansprechen 24 Wochen nach Behandlungsende (SVR24). In Part 2 der Studie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit einer niedrig dosierten Ribavirin-Behandlung in Kombination mit PEG und BOC gegenüber einer normaldosierten Ribavirin-Kombinationstherapie untersucht.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, parallele, offene Studie der Phase II. Part I: Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1:1 zu einer der 5 Behandlungsarme randomisiert. Part II: Patienten wurden im Verhältnis 1:4 zur Standard-Ribavirindosierung oder der Gruppe mit niedriger Ribavirindosierung zugeordnet.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben.
4	Probanden / Patienten	Therapie-naive Patienten mit chronischer Hepatitis C des Genotyp 1 mit oder ohne Zirrhose.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> • Alter: ≥ 18 Jahre. • Diagnose: Chronische HCV Infektion vom Genotyp 1 • Zirrhose-Status: Patienten mit oder ohne Zirrhose. • Vorbehandlung: therapie-naive Patienten <u>Ausschlusskriterien^c:</u> • Kontraindikation gegen PEG- oder RBV-Behandlung • Lebererkrankung anderer Ätiologie • Bestehende Hepatitis B oder HIV Infektion • Diagnose oder Hinweise einer dekompensierten Zirrhose • Vorangegangene oder bestehende psychische Erkrankung • Vorangegangene oder derzeitige klinische Zustände,

		Erkrankungen oder Medikationen, die zum Studienausschluss führen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	67 Zentren: 43 USA 20 Europa 4 Kanada
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Part 1: Part 1 verglich die Standardtherapie PEG (1.5 µg/kg, 1x pro Woche) plus Ribavirin (800 - 1400 mg/Tag) für 48 Wochen mit 4 Behandlungsschemata, bei denen zusätzlich Boceprevir 800 mg dreimal täglich gegeben wurde. Die 4 Behandlungsschemata umfassten eine Kombinationsstherapie aus Boceprevir (BOC) plus Standardtherapie für 28 oder 48 Wochen, mit oder ohne 4-wöchige <i>Lead-In</i> Phase aus PEG +RBV Gruppe 1 (Kontrolle): PEG + RBV für 48 Wochen Gruppe 2: PEG + RBV + BOC für 28 Wochen Gruppe 3: PEG + RBV 4 Wochen <i>Lead In</i>, anschließend PEG + RBV + BOC für 24 Wochen Gruppe 4: PEG + RBV + BOC für 48 Wochen) Gruppe 5: PEG + RBV 4 Wochen <i>Lead In</i>, anschließend PEG + RBV + BOC für 44 Wochen Patienten der Gruppe 1, die nach 24 Wochen HCV-positiv waren, konnten PEG + RBV + BOC für weitere 24 Wochen erhalten (Cross-Over Gruppe 8). Part 2 Part 2 der Studie erfasste die Sicherheit und Wirksamkeit niedrig dosierten Ribavirins in Kombination mit PEG und BOC: Gruppe 6: PEG + RBV (800-1400 mg/Tag) + BOC für 48 Wochen Gruppe 7: PEG + RBV (400-1000 mg/Tag + BOC für 48 Wochen Alle Patienten wurden für bis zu 72 Wochen nach der Randomisierung nachbeobachtet.

		The diagram illustrates the study timeline and treatment groups. Key time points are Week 4, Week 28, and Week 48. The groups and their respective treatments are as follows: PR48: Peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg + ribavirin 800-1400 mg per day. 24-week follow-up. PR4/PRB24: Lead-in, Peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg + ribavirin 800-1400 mg per day + boceprevir 800 mg three times per day. 24-week follow-up. PR4/PRB44: Lead-in, Peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg + ribavirin 800-1400 mg per day + boceprevir 800 mg three times per day. 24-week follow-up. PRB28: Peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg + ribavirin 800-1400 mg per day + boceprevir 800 mg three times per day. 24-week follow-up. PRB48: Peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg + ribavirin 800-1400 mg per day + boceprevir 800 mg three times per day. 24-week follow-up. Low-dose PRB48: Peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg + ribavirin 400-1000 mg per day + boceprevir 800 mg three times per day. 24-week follow-up.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäre Zielgröße:</u> Der primäre Endpunkt war SVR24, d.h. der Anteil von Patienten mit nicht nachweisbarer HCV RNA 24 Wochen nach Behandlung bis zum Ende der Nachbeobachtung. <u>Sekundäre Zielgrößen:</u> - Viraler Durchbruch definiert als ein Anstieg im 2 log₁₀ der HVC RNA an zwei aufeinanderfolgenden Messpunkten mit einer quantitativen Konzentration von >50000 IU/mL. - SVR12 - Anteil der Patienten mitzeitigem viralem Ansprechen (EVR) <u>Zielkriterien zur Sicherheit:</u> Erhebungen zur Sicherheit umfassten Erfassung der unerwünschten Ereignisse (UE), Begleitmedikation, klinische Laborwerte, Vitalfunktionen und ärztliche Untersuchungen. UE wurden hinsichtlich ihrer Schwere kategorisiert (mild, moderat, schwerwiegend oder lebensbedrohlich) und die Relation zur Studienmedikation durch den Investigator eingeschätzt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Mit 80 Patienten in jeder Gruppe hat die Studie eine statistische Power von 80%, um einen Unterschied von 22% in der SVR Rate zwischen der Kontrollgruppe und einer der vier Behandlungsgruppen anhand eines zweiseitigen Test ($\alpha=0,05$) festzustellen, unter der Annahme, dass die SVR Rate in der Kontrollgruppe bei 50% liegt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen	Keine Angaben.

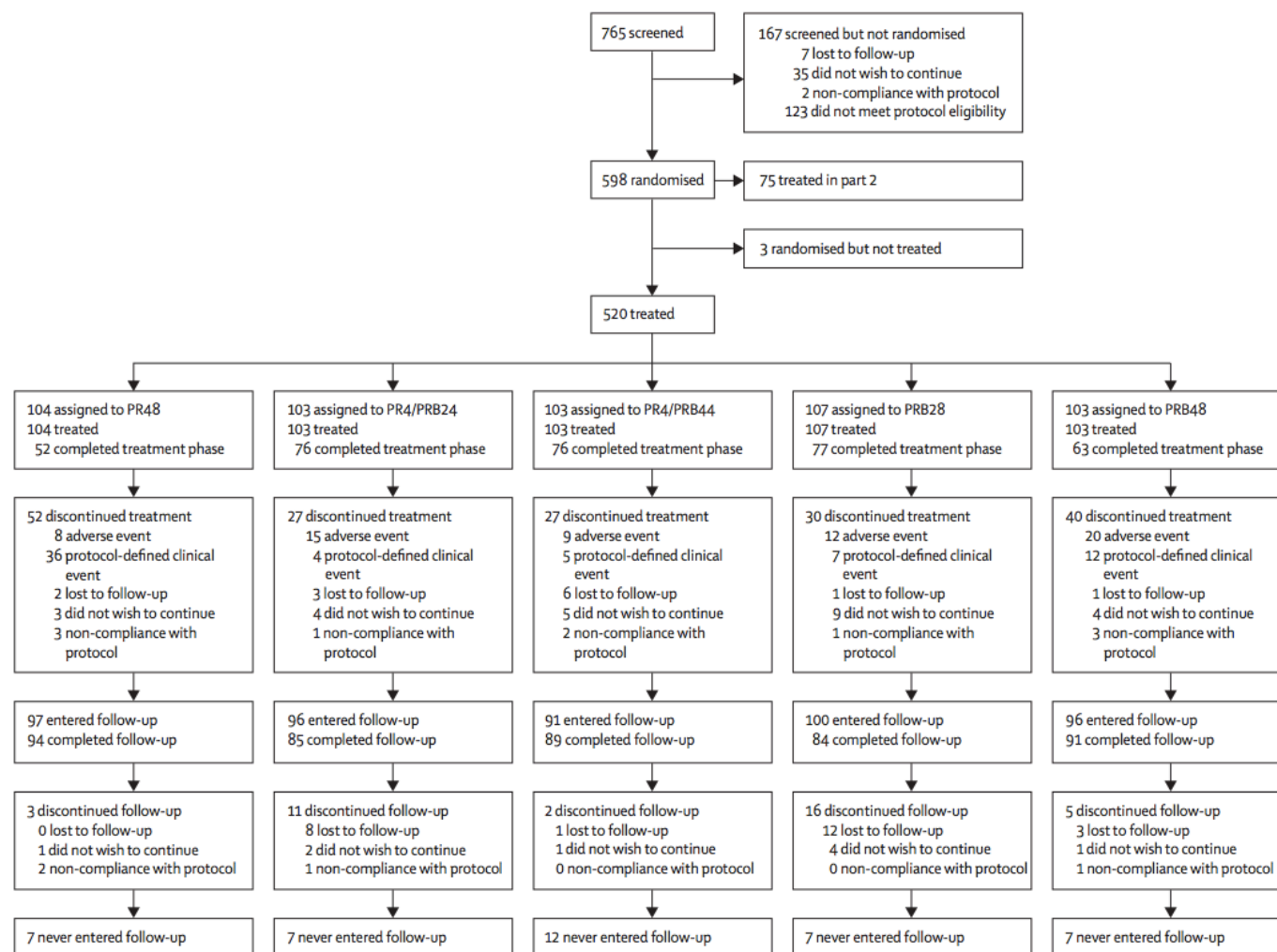
	Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die biostatistische Abteilung des Sponsors erstellte einen computergenerierten, zufälligen Code und übergab diesen an ein externes Randomisierungszentrum (Covance IVRS, Princeton, NJ, USA) zur Durchführung der Randomisierung.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Part I: Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1:1 zu einer der 5 Behandlungsarme randomisiert. Die Stratifizierung erfolgte nach Rasse (schwarz / nicht schwarz) und Vorhandensein einer Zirrhose (ja / nein) Part II: Patienten wurden im Verhältnis 1:4 zur Standard- oder der Gruppe mit niedriger RBV Dosierung zugeordnet. Es erfolgte keine Stratifizierung.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Sobald ein Patient geeignet zur Aufnahme in die Studie war, erhielt das Studienzentrum vom Randomisierungszentrum eine Patientennummer mit der zugeordneten Behandlung. Dies war eine offene Studie, es erfolgte keine Geheimhaltung der Randomisierung.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Dies war eine offene Studie. Es fand keine Verblindung statt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primärer Endpunkt</u> Der primäre Endpunkt SVR24 wurde anhand eines Cochran-Mantel Haenszel Chi-Quadrat Tests analysiert, um die Unterschiede zwischen den Boceprevirgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe - adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren -

		zu berechnen. Da es mehrere Behandlungsgruppen gab, wurde eine Step-Down Methodik angewandt, um Fehler der 1. Art mit einem $\alpha=0,05$ beim Vergleich der Boceprevir-Studienarme mit der Kontrollgruppe auszuschließen. Zuerst wurde die Gruppe 5 mit der Kontrollgruppe 1 hinsichtlich der SVR24 Rate verglichen. Bei Signifikanz ($p<0,05$) wurden jeweils stufenweise, falls signifikant, die Gruppe 4, die Gruppe 3 und zum Schluss die Gruppe 2 mit der Kontrollgruppe 1 verglichen. Sobald ein nicht signifikantes Ergebnis auftrat, wurden keine weiteren Analysen durchgeführt. <u>Sekundäre Endpunkte</u> Alle Untersuchungen, welche die Konzentration der HCV RNA untersuchten, wurden von einem externen, verblindeten unabhängigen Institut analysiert. Exakte zweiseitige 95% KIs der SVR Rate wurden für jede Behandlungsgruppe angegeben, wobei die 95% KIs des Unterschiedes jeder Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe auf einer normalen Approximation basierten. Für den Gruppenunterschied hinsichtlich der SVR wurden nominale p-Werte für jede Behandlungsgruppe versus Kontrollgruppe anhand des Cochran-Mantel-Haenszel adjustierter χ^2 Test berechnet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalyse:</u> • Geschlecht (männlich / weiblich) • Rasse (schwarz / nicht schwarz) • HCV Genotyp (1a / 1b / 1 ohne Subtyp) • Leberhistologie (Zirrhose / keine Zirrhose) • Nüchtern glukose ($< 5,6$ / $\geq 5,6$ mmol/L) • Baseline HCV RNA (> 600.000 / ≤ 600.000 IU/mL) • Baseline Thrombozytenzahl ($< 169,5$ / $169,5$ bis $< 237,4$ / $237,4$ bis $< 305,4$ / $\geq 305,4 \times 1000$) • Nadir Hämoglobin (≥ 100 / < 100 g/L) • Einnahme von Epoetin alpha (ja / nein) Für jede Subgruppe wurden die Odds Ratio und das 95% KI des Behandlungseffektes (Gruppe 3 versus Gruppe 1) basierend auf einem logistischen Regressionsmodell adjustiert nach Stratifikationsfaktoren (Rasse und Zirrhose-Status) angegeben. Die Subgruppen HCV Genotyp, Nüchtern glukose und Thrombozytenzahl waren nicht vorab geplant. Die Thrombozytenzahl beinhaltet eine multivariable logistische Regressionsanalyse als eine kontinuierliche Variable, standardisiert durch die Transformation aller individuellen Werte als (Wert – Gesamtmittelwert)/(Gesamtstandardabweichung).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	1 2 3 4 5 6 7 8

	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Randomisiert* 104107103103103165936 Behandlung erhalten 104107103103103165936 Für primären Endpunkt berücksichtigt 104107103107103165936 *3 zusätzliche Patienten wurden randomisiert, aber nicht behandelt. Keine Angaben zur Gruppenzugehörigkeit.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	12345678* Behandlung erhalten 104107103103103165936 Behandlung abgeschlossen 527776637682815 Behandlung abgebrochen 523027402783121 In Woche 24 zu Gruppe 8 gewechselt 360000000 UE 81215209472 Vordefiniertes klinisches Ereignis 07412541615 Lost to Follow Up 21316031 Widerruf Consent 39445030 Investigatoren-Entscheidung 00000001 Verstoß gegen Protokoll 31132022 *Cross Over Gruppe 8 beinhaltet Patienten der Gruppe 1, die nach 24 Wochen HCV RNA positiv waren. 12345678* Kein Follow Up 97100969691145035 Follow Up abgeschlossen 9484859189144132 Follow Up abgebrochen 316831050 Lost to Follow Up 012831050 Widerruf Consent 14211011 Verstoß gegen das Protokoll 20110032 *Cross Over Gruppe 8 beinhaltet Patienten der Gruppe 1, die nach 24 Wochen HCV RNA positiv waren.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: Januar 2007 Studienende: August 2008
14b	Informationen, warum die Studie	Die Studie wurde wie geplant beendet.

	endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010. b: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und –Morbidity, etc.). c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und -Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen. PEG: pegyliertes Interferon , RBV: Ribavirin, LOD: Nachweisgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, eVR: erweiterte virologische Ansprechrage, RNA: Ribonukleinsäure, UE: unerwünschtes Ereignis, BMI: Body Mass Index, IWRS: interaktives Web Response System, KI: Konfidenzintervall, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel.		

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



CONSORT Flow Chart – Studie SPRINT-1

Tabelle 5-38 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPRINT-2

Item ^a	Charakteristikum	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie war der Vergleich der Wirksamkeit einer Therapie mit Boceprevir in Kombination mit PEG2b plus Ribavirin (RBV) mit der aktuellen PEG2b/RBV-Standardtherapie bei therapienaiven Erwachsenen mit chronischer Hepatitis C Infektion vom Genotyp 1. Gezeigt werden sollte die Überlegenheit von zwei Boceprevir-Behandlungen (Gruppe 3 und Gruppe 2) über die Standardtherapie (Gruppe 1) gemessen am dauerhaften virologischen Ansprechen.
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase 3, randomisiert, multizentrisch, doppelblind für Boceprevir oder Placebo in Kombination mit PEG2b und RBV. Ein Parallelgruppendesign wurde verwendet und die Patienten in zwei separate Kohorten eingeschlossen. Nicht-schwarze Patienten (Kohorte 1) und schwarze Patienten (Kohorte 2) wurden im Verhältnis 1:1:1 in die 3 Studienarme randomisiert. Nach Beendigung des Patienteneinschlusses in Kohorte 1, wurde die Rekrutierung in Kohorte 2 fortgesetzt, bis mindestens 150 Patienten (keine Limitierung nach oben) eingeschlossen waren. Bei der Randomisierung in die Studienarme wurde nach hoher (>400.000 IU/mL) vs. niedriger Ausgangsviruslast (≤400.000 IU/mL) sowie nach HCV Genotyp 1a vs. HCV Genotyp 1b Infektion stratifiziert. Patienten mit Genotyp 1 Infektion, die den beiden Subtypen 1a und 1b nicht eindeutig zugeordnet werden konnten, wurden nach Viruslast stratifiziert in die Studienarme randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Aufgrund der bedeutend geringeren Wirksamkeit der PEG2b/R Standardtherapie in der schwarzen Bevölkerung und ihrer Unterrepräsentierung in den meisten früheren Studien, wurde nach eingehender Diskussion mit den zuständigen Gesundheitsbehörden eine zweite Kohorte mit Patienten mit schwarzer Hautfarbe in das Studienprotokoll aufgenommen und ein Amendment mit erweitertem Datenanalyseplan (DAP) vor Entblindung der Studiendatenbasis vorgelegt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> • Alter: ≥ 18 Jahre. • Diagnose: Chronische HCV Infektion vom Genotyp 1 • Zirrhose-Status: Patienten mit oder ohne Zirrhose. • Vorbehandlung: therapienaive Patienten - Alter ≥ 18 Jahre <u>Ausschlusskriterien^c:</u> - HIV- oder Hepatitis B-Co-Infektion

		- Vorbehandlung mit einer Hepatitis C Therapie - Hinweise auf eine dekompensierte Lebererkrankung - Vorangegangene oder derzeitige schwerwiegende psychiatrische Erkrankungen - Vorangegangene oder vorliegende einer zum Ausschluss führende Erkrankung, Medikation oder körperliche Verfassung
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Xx Studienzentren in USA, Spanien, Puerto Rico, Niederlande, Italien, Deutschland, Frankreich, Kanada, Belgien, Argentinien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe 1 (Standardtherapie, Kontrollgruppe) Kombinationstherapie aus: PEG2b 1,5 µg/kg einmal wöchentlich subkutane Injektion RBV oral (gewichtsabhängig 600 – 1.400 mg/Tag) zweimal täglich über 4 Wochen. Anschließend Boceprevir-Placebo in Kombination mit PEG2b + RBV für 44 Wochen. Gruppe 2 (BOC 24 Wochen, Response-gesteuert) Kombinationstherapie aus: PEG2b 1,5 µg/kg einmal wöchentlich subkutane Injektion RBV oral (gewichtsabhängig 600 – 1.400 mg/Tag) zweimal täglich über 4 Wochen. Anschließend Boceprevir 3 x 800 mg / Tag alle 7-9 Stunden in Kombination mit PEG2b + RBV für 24 Wochen. Abhängig vom virologischen Ansprechen in Woche 8 erfolgte die Randomisierung in folgende Unterarme: - HCV-RNA negativ in Woche 8 bis Woche 24: Übergang in Follow up bis Woche 44. - HCV-RNA positiv in Woche 8 oder einer nachfolgenden Untersuchung: Fortsetzung der Therapie mit Placebo + PEG2b + RBV für weitere 20 Wochen. Anschließendes Follow-up über 24 Wochen. Gruppe 3 (BOC 44 Wochen) Kombinationstherapie aus: PEG2b 1,5 µg/kg einmal wöchentlich subkutane Injektion RBV oral (gewichtsabhängig 600 – 1.400 mg/Tag) zweimal täglich über 4 Wochen. Anschließend Boceprevir 3 x 800 mg / Tag alle 7-9 Stunden in Kombination mit PEG2b + RBV für 44 Wochen. Jede Gruppe unterteilte sich in 2 Kohorten: Kohorte I: weiße Patienten Kohorte II: schwarze Patienten

		The diagram illustrates the study timeline for three groups over 72 weeks. A 'Lead-in period' of 4 weeks precedes the main treatment phase. HCV RNA levels are assessed at weeks 8, 24, and 48. Group 1 (Control) receives Peginterferon-ribavirin for 4 weeks, followed by Placebo and peginterferon-ribavirin for 24 weeks, and then Follow-up. Group 2 (Experimental) receives Peginterferon-ribavirin for 4 weeks, followed by Boceprevir and peginterferon-ribavirin for 24 weeks, and then Follow-up. Group 3 (Experimental) receives Peginterferon-ribavirin for 4 weeks, followed by Boceprevir and peginterferon-ribavirin for 24 weeks, and then Follow-up. HCV RNA levels are undetectable at weeks 8-24 for Group 1 and Group 2, and detectable at weeks 8-24 for Group 3.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt Erreichen einer <i>sustained virologic response</i> (SVR24), definiert als das Erreichen einer nicht nachweisbaren HCV-RNA 24 Wochen nach Ende der Behandlung. Sekundäre Endpunkte 1. Anteil der Patienten mit HCV-RNA < LOD in Woche 72 und 12 Wochen nach Ende der Behandlung (SVR12) 2. Anteil der Patienten mit frühem virologischen Ansprechen (HCV-RNA < LOD während der Behandlung) 3. Anteil der Patienten mit frühem virologischen Ansprechen, die eine SVR erreichten
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Das Protokoll wurde 16 Monate nach Beginn der Studie um einen sekundären Studienendpunkt erweitert: Erreichen einer SVR, d.h. einer nicht nachweisbaren HCV-RNA am Ende der 24-wöchigen Follow-up Phase, in einer modifizierten ITT (mITT) Analyse. Der mITT Datensatz berücksichtigte alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Boceprevir (experimentelle Arme) oder Placebo (Kontrollarm) erhalten hatten. Die mITT Analyse wurde aus den folgenden Gründen implementiert: a) In der klinischen Praxis werden Ärzte Boceprevir nur dann verabreichen, wenn die 4-wöchige Lead-In Phase mit PEG2b/RBV allein erfolgreich abgeschlossen wurde. Bezogen auf den hier untersuchten Wirkstoff Boceprevir ist diese Patientengruppe als "wahre ITT Population" anzusehen. b) Aufgrund der verblindeten Durchführung kann ein Bias durch den Ausschluss randomisierter Patienten, die nicht mindestens eine Dosis Boceprevir/Placebo erhalten haben, ausgeschlossen werden. c) Patienten, die nicht in die experimentelle Therapiephase eintraten, können - insbesondere im Falle einer Imbalance dieser Patienten in den 3 Studienarmen - die Ergebnisse verzerren. d) 4) Die Bildung dieser mITT Population ist der konsequentere Ansatz hinsichtlich der Ziele, einerseits Informationen während der Lead-In Phase zu gewinnen und andererseits die Bestimmung des Nutzens bzw. der Risiken einer Boceprevir add-on Gabe zur Standardtherapie zu optimieren.

7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<u>Kohorte I:</u> Unter der Annahme einer SVR von 45% in der Kontrollgruppe 1 der nicht-schwarzen Kohorte wurde eine Fallgröße von 310 Patienten pro Gruppe berechnet, um basierend auf einem zweiseitigen Chi-Quadrat-Test mit einem alpha Level von 0,05 einen absoluten Anstieg von 13% in der Rate der SVR zwischen Gruppe 3 und Gruppe 1 mit einer statistische Power von 90% zu detektieren. <u>Kohorte II:</u> Mit 50 Patienten pro Gruppe konnte unter der Annahme einer SVR Rate von 50% in der schwarzen Kohorte die wahre SVR-Rate mit einer Abweichung von $\pm 14\%$ ermittelt werden (zweiseitiges 95% Konfidenzintervall).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Beurteilung der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten erfolgte während der Studiendurchführung regelmäßig durch ein Data Review Advisory Board. Nach jedem Review wurde vom Advisory Board die Fortsetzung des Studienprogramms, wie ursprünglich geplant, empfohlen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung basierte auf einem Computer-generierten Code, der durch die Biostatistikabteilung des Sponsors für die zentrale Randomisierungseinrichtung erstellt worden war.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde für die Kohorten 1 und 2 separat durchgeführt. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und nach folgenden Kriterien stratifiziert: Ausgangsviruslast: Hohe Ausgangsviruslast (>400.000 IU/mL) versus niedriger Ausgangsviruslast (≤ 400.000 IU/mL) basierend auf den HCV-RNA Ergebnissen des Screening. HCV Genotyp: GT1a versus GT1b. Patienten mit GT1 ohne eindeutige Zuordnung der Subtypen wurden in einen der 3 Studienarme randomisiert und nach Viruslast stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte telefonisch über ein interaktives <i>Voice Response System</i> (IVRS). Die Patienten wurden zufällig einem der 3 Studienarme zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Patientennummer. Im nächsten Schritt erhielten die Patienten Behälter mit Placebo oder Boceprevir mit einer durch das IVRS festgelegten Nummerierung. Die Geheimhaltung der Behandlung war gewährleistet und konnte durch das IVRS nur im Falle von Nebenwirkungen, die eine Entblindung erforderten, aufgehoben werden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung basierte auf einem Computer-generierten Code, der durch die Biostatistikabteilung des Sponsors für die zentrale Randomisierungseinrichtung erstellt worden war. Die Randomisierung erfolgte telefonisch über ein interaktives <i>Voice Response System</i> (IVRS). Die Patienten wurden zufällig einem der 3 Studienarme zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Patientennummer.

11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Bezüglich der Boceprevir-Studienmedikation waren Sponsor, Studienärzte und Studienpersonal verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das Placebo-Präparat von Boceprevir war identisch in Aussehen, Form und Größe, war identisch verpackt und wurde nach demselben Dosierungsschema verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäre und sekundäre Wirksamkeitsendpunkte wurden für jeden Studienarm mittels deskriptiv statistischer Maße (n, %) dargestellt. Die Berechnung der SVR-Raten basierte auf dem <i>“last observation carried forward (LOCF) Ansatz“</i>, in dem die in der Follow up Woche 12 erhobenen HCV-RNA Ergebnisse auf die Follow up Woche 24 übertragen wurden, falls in Woche 24 die HCV-RNA Ergebnisse fehlten. Alle statistischen Vergleiche der primären und sekundären Wirksamkeitsanalyse wurden mit dem zweiseitigen Cochran-Mantel Haenszel (CMH) Chi-Quadrat Test (adjustiert für die vor Studienbeginn definierten Baseline-Stratifikationsfaktoren) durchgeführt. Primärer Endpunkt Zur Kontrolle des Fehlers der 1. Art beim Vergleich der beiden Boceprevir-Studienarme mit der Kontrollgruppe, wurde in der primären Wirksamkeitsanalyse ein <i>„Step Down“</i> Ansatz verwendet. Im ersten Schritt wurde die experimentelle Gruppe 3 mit dem Kontrollarm (Gruppe 1) im zweiseitigen CMH-Chi-Quadrat Test unter Berücksichtigung der Baseline-Stratifikationsfaktoren verglichen. Im Falle eines p-Wertes < 0,05 im Sinne einer Überlegenheit der Gruppe 3 wurde im nächsten Schritt der die experimentelle Gruppe 2 mit dem Kontrollarm (Gruppe 1) mittels CMH-Test verglichen. Im Falle eines p-Wertes < 0,05 war die überlegene Wirksamkeit der Gruppe 2 ebenfalls erwiesen. Im Falle signifikanter Unterschiede in der primären Analyse der Wirksamkeit wurde der <i>Step-Down</i> Ansatz bei der mITT Analyse wiederholt. Das schloss Patienten ein, die mindestens eine Dosis der randomisierten Medikation erhalten hatten. Zur Bestimmung der Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden Boceprevir-Therapieregimen wurden Unterschiede zwischen den SVR-Raten durch Bestimmung der 95%-Konfidenzintervalle ermittelt (normale Approximation binärer Daten). Sekundäre Endpunkte Für die Analyse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte virologisches Ansprechen zum Zeitpunkt 12 Wochen Follow-up und Woche 72 nach Randomisierung wurden mit den gleichen

		statistischen Verfahren durchgeführt. Die Beziehung zwischen dem frühen virologischen Ansprechen und dem Erreichen einer SVR wurde durch den Anteil der Patienten mit SVR ermittelt, die in den Therapiewochen 2, 4, 8 oder 12 eine Negativierung der HCV-RNA erreicht hatten. Die Konkordanz zwischen dem virologischen Ansprechen zum Zeitpunkt Woche 12 des Follow-up und der Woche 72 nach Randomisierung wurde durch den Anteil der Patienten mit negativer HCV-RNA zu beiden Zeitpunkten bestimmt. Der Einfluss des virologischen Ansprechens während der vierwöchigen PEG2b/RBV Lead-in Phase auf die SVR-Raten wurde durch den Viruslastabfall ab Baseline bis Woche 4 (kategorisiert als $<1 \log_{10}$ Abfall, 1 bis $2 \log_{10}$ Abfall, 2 bis $3 \log_{10}$ Abfall, usw.) und den in diesen Kategorien erzielten SVR-Raten bestimmt. Die Identifizierung von Prädiktoren des virologischen Ansprechens erfolgte mittels logistischer Regressionsanalyse mit SVR als abhängiger Variable und Behandlungszuordnung, Stratifikationsfaktoren, Krankheitscharakteristika und anderen bekannten prognostischen Faktoren als unabhängige Variablen. Hierbei wurden sowohl univariate als auch multivariable Analysemodelle verwendet. In einem separaten Modell der logistischen Regressionsanalyse wurde zusätzlich der Einfluss des frühen virologischen Ansprechens ($\log_{10}$ Viruslastabfall in den Wochen 4, 8 und 12 sowie der Zeitpunkt der erstmaligen HCV-RNA Negativierung) zusammen mit Baseline-Faktoren hinsichtlich der Vorhersage einer SVR untersucht.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen: • Rasse: schwarz, nicht- schwarz • Ethnische Gruppe: lateinamerikanisch, Afroamerikaner, andere • Ausgangsviruslast: ≤ 400.000 und > 400.000 IU/mL • Geschlecht: männlich, weiblich • Alter: ≤ 40, > 40 Jahre und in 10-Jahres Schritten • Gewicht: 40-50 kg, $> 50-65$ kg, $> 65-80$ kg, $> 80-105$ kg, $> 105-125$ kg, < 75 und ≥ 75 kg • BMI: ≤ 20, $> 20-25$, $> 25-30$, ≥ 30 • Thrombozyten (n/uL): ≤ 150.000 und > 150.000 • Genotyp: 1a,1b bestimmt durch TRUGENE Test und 1a,1b bestimmt durch VIRCO Test • Opioid Substitution: ja, nein • ALT: erhöht, normal • Gebrauch von Statinen: ja, nein • Metavir Fibrosescore: F0,1,2,3,4 und F0/1/2 vs. F3/4 • Leber-Verfettungsgrade: 0,1,2,3 • Metavir Aktivitätsscore: 0,1,2 SVR Raten und das zweiseitigen 95% KI werden für die oben definierten Subgruppen für jeden Behandlungsarm getrennt

		nach Kohorten angegeben.																																																																																																									
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)																																																																																																										
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden 1.099 Patienten randomisiert; 1.097 Patienten erhielten mindestens eine Dosis PEG2b/RBV und 1.048 Patienten mindestens eine Dosis Boceprevir oder Placebo. <table><thead><tr><th></th><th colspan="3">Kohorte I</th><th colspan="3">Kohorte II</th></tr><tr><th></th><th>Gruppe 1 Pla+PEG+RBV</th><th>Gruppe 2 Boceprevir + PEG + RBV 24 Wochen</th><th>Gruppe 3 Boceprevir + PEG + RBV 44 Wochen</th><th>Gruppe 1 Pla+PEG+RBV</th><th>Gruppe 2 Boceprevir + PEG + RBV 24 Wochen</th><th>Gruppe 3 Boceprevir + PEG + RBV 44 Wochen</th></tr></thead><tbody><tr><td>Randomisiert</td><td>312</td><td>316</td><td>312</td><td>52</td><td>52</td><td>55</td></tr><tr><td>RBV+ PEG erhalten</td><td>311</td><td>316</td><td>311</td><td>52</td><td>52</td><td>55</td></tr><tr><td>Boc/Pla erhalten</td><td>297</td><td>303</td><td>299</td><td>47</td><td>47</td><td>55</td></tr><tr><td>Für primären Endpunkt berücksichtigt</td><td>311</td><td>316</td><td>311</td><td>52</td><td>52</td><td>55</td></tr></tbody></table>		Kohorte I			Kohorte II				Gruppe 1 Pla+PEG+RBV	Gruppe 2 Boceprevir + PEG + RBV 24 Wochen	Gruppe 3 Boceprevir + PEG + RBV 44 Wochen	Gruppe 1 Pla+PEG+RBV	Gruppe 2 Boceprevir + PEG + RBV 24 Wochen	Gruppe 3 Boceprevir + PEG + RBV 44 Wochen	Randomisiert	312	316	312	52	52	55	RBV+ PEG erhalten	311	316	311	52	52	55	Boc/Pla erhalten	297	303	299	47	47	55	Für primären Endpunkt berücksichtigt	311	316	311	52	52	55																																																															
	Kohorte I			Kohorte II																																																																																																							
	Gruppe 1 Pla+PEG+RBV	Gruppe 2 Boceprevir + PEG + RBV 24 Wochen	Gruppe 3 Boceprevir + PEG + RBV 44 Wochen	Gruppe 1 Pla+PEG+RBV	Gruppe 2 Boceprevir + PEG + RBV 24 Wochen	Gruppe 3 Boceprevir + PEG + RBV 44 Wochen																																																																																																					
Randomisiert	312	316	312	52	52	55																																																																																																					
RBV+ PEG erhalten	311	316	311	52	52	55																																																																																																					
Boc/Pla erhalten	297	303	299	47	47	55																																																																																																					
Für primären Endpunkt berücksichtigt	311	316	311	52	52	55																																																																																																					
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<table><thead><tr><th></th><th colspan="3">Kohorte I</th><th colspan="3">Kohorte II</th></tr><tr><th></th><th>Gruppe 1 Pla+PEG+RBV</th><th>Gruppe 2 Boceprevir + PEG + RBV 24 Wochen</th><th>Gruppe 3 Boceprevir + PEG + RBV 44 Wochen</th><th>Gruppe 1 Pla+PEG+RBV</th><th>Gruppe 2 Boceprevir + PEG + RBV 24 Wochen</th><th>Gruppe 3 Boceprevir + PEG + RBV 44 Wochen</th></tr></thead><tbody><tr><td>Behandlung abgeschlossen</td><td>148</td><td>205</td><td>190</td><td>11</td><td>24</td><td>25</td></tr><tr><td>Behandlung abgebrochen</td><td>163</td><td>111</td><td>121</td><td>41</td><td>28</td><td>30</td></tr><tr><td>unerwünschte Ereignisse</td><td>45</td><td>37</td><td>51</td><td>12</td><td>8</td><td>9</td></tr><tr><td>Therapieversagen</td><td>92</td><td>42</td><td>33</td><td>25</td><td>13</td><td>14</td></tr><tr><td>nicht-medizinische Gründe</td><td>26</td><td>32</td><td>37</td><td>4</td><td>7</td><td>7</td></tr></tbody></table> <table><thead><tr><th></th><th colspan="3">Kohorte I</th><th colspan="3">Kohorte II</th></tr><tr><th></th><th>Gruppe 1 Pla+PEG+RBV</th><th>Gruppe 2 Boceprevir + PEG + RBV 24 Weeks</th><th>Gruppe 3 Boceprevir + PEG + RBV 44 Wochen</th><th>Gruppe 1 Pla+PEG+RBV</th><th>Gruppe 2 Boceprevir + PEG + RBV 24 Weeks</th><th>Gruppe 3 Boceprevir + PEG + RBV 44 Wochen</th></tr></thead><tbody><tr><td>Kein Follow Up</td><td>33</td><td>21</td><td>20</td><td>10</td><td>8</td><td>2</td></tr><tr><td>Follow Up begonnen</td><td>278</td><td>295</td><td>291</td><td>42</td><td>44</td><td>53</td></tr><tr><td>Follow Up abgeschlossen</td><td>207</td><td>252</td><td>266</td><td>28</td><td>38</td><td>46</td></tr><tr><td>Follow Up abgebrochen</td><td>71</td><td>43</td><td>25</td><td>14</td><td>6</td><td>7</td></tr><tr><td>unerwünschte Ereignisse</td><td>2</td><td>1</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>nicht-medizinische Gründe</td><td>69</td><td>42</td><td>24</td><td>14</td><td>6</td><td>7</td></tr></tbody></table>		Kohorte I			Kohorte II				Gruppe 1 Pla+PEG+RBV	Gruppe 2 Boceprevir + PEG + RBV 24 Wochen	Gruppe 3 Boceprevir + PEG + RBV 44 Wochen	Gruppe 1 Pla+PEG+RBV	Gruppe 2 Boceprevir + PEG + RBV 24 Wochen	Gruppe 3 Boceprevir + PEG + RBV 44 Wochen	Behandlung abgeschlossen	148	205	190	11	24	25	Behandlung abgebrochen	163	111	121	41	28	30	unerwünschte Ereignisse	45	37	51	12	8	9	Therapieversagen	92	42	33	25	13	14	nicht-medizinische Gründe	26	32	37	4	7	7		Kohorte I			Kohorte II				Gruppe 1 Pla+PEG+RBV	Gruppe 2 Boceprevir + PEG + RBV 24 Weeks	Gruppe 3 Boceprevir + PEG + RBV 44 Wochen	Gruppe 1 Pla+PEG+RBV	Gruppe 2 Boceprevir + PEG + RBV 24 Weeks	Gruppe 3 Boceprevir + PEG + RBV 44 Wochen	Kein Follow Up	33	21	20	10	8	2	Follow Up begonnen	278	295	291	42	44	53	Follow Up abgeschlossen	207	252	266	28	38	46	Follow Up abgebrochen	71	43	25	14	6	7	unerwünschte Ereignisse	2	1	1	0	0	0	nicht-medizinische Gründe	69	42	24	14	6	7
	Kohorte I			Kohorte II																																																																																																							
	Gruppe 1 Pla+PEG+RBV	Gruppe 2 Boceprevir + PEG + RBV 24 Wochen	Gruppe 3 Boceprevir + PEG + RBV 44 Wochen	Gruppe 1 Pla+PEG+RBV	Gruppe 2 Boceprevir + PEG + RBV 24 Wochen	Gruppe 3 Boceprevir + PEG + RBV 44 Wochen																																																																																																					
Behandlung abgeschlossen	148	205	190	11	24	25																																																																																																					
Behandlung abgebrochen	163	111	121	41	28	30																																																																																																					
unerwünschte Ereignisse	45	37	51	12	8	9																																																																																																					
Therapieversagen	92	42	33	25	13	14																																																																																																					
nicht-medizinische Gründe	26	32	37	4	7	7																																																																																																					
	Kohorte I			Kohorte II																																																																																																							
	Gruppe 1 Pla+PEG+RBV	Gruppe 2 Boceprevir + PEG + RBV 24 Weeks	Gruppe 3 Boceprevir + PEG + RBV 44 Wochen	Gruppe 1 Pla+PEG+RBV	Gruppe 2 Boceprevir + PEG + RBV 24 Weeks	Gruppe 3 Boceprevir + PEG + RBV 44 Wochen																																																																																																					
Kein Follow Up	33	21	20	10	8	2																																																																																																					
Follow Up begonnen	278	295	291	42	44	53																																																																																																					
Follow Up abgeschlossen	207	252	266	28	38	46																																																																																																					
Follow Up abgebrochen	71	43	25	14	6	7																																																																																																					
unerwünschte Ereignisse	2	1	1	0	0	0																																																																																																					
nicht-medizinische Gründe	69	42	24	14	6	7																																																																																																					
14	Aufnahme / Rekrutierung																																																																																																										

14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 05.08.2008 Studienende: 19.05.2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010. b: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und –Morbidität, etc.). c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und -Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen. PEG: pegyliertes Interferon, RBV: Ribavirin, BOC: Boceprevir, Pla: Placebo, LOD: Nachweisgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, eRVR: erweiterte virologische Ansprechrate, RNA: Ribonukleinsäure, BMI: Body Mass Index, IWRS: interaktives Web Response System, KI: Konfidenzintervall, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel.		

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

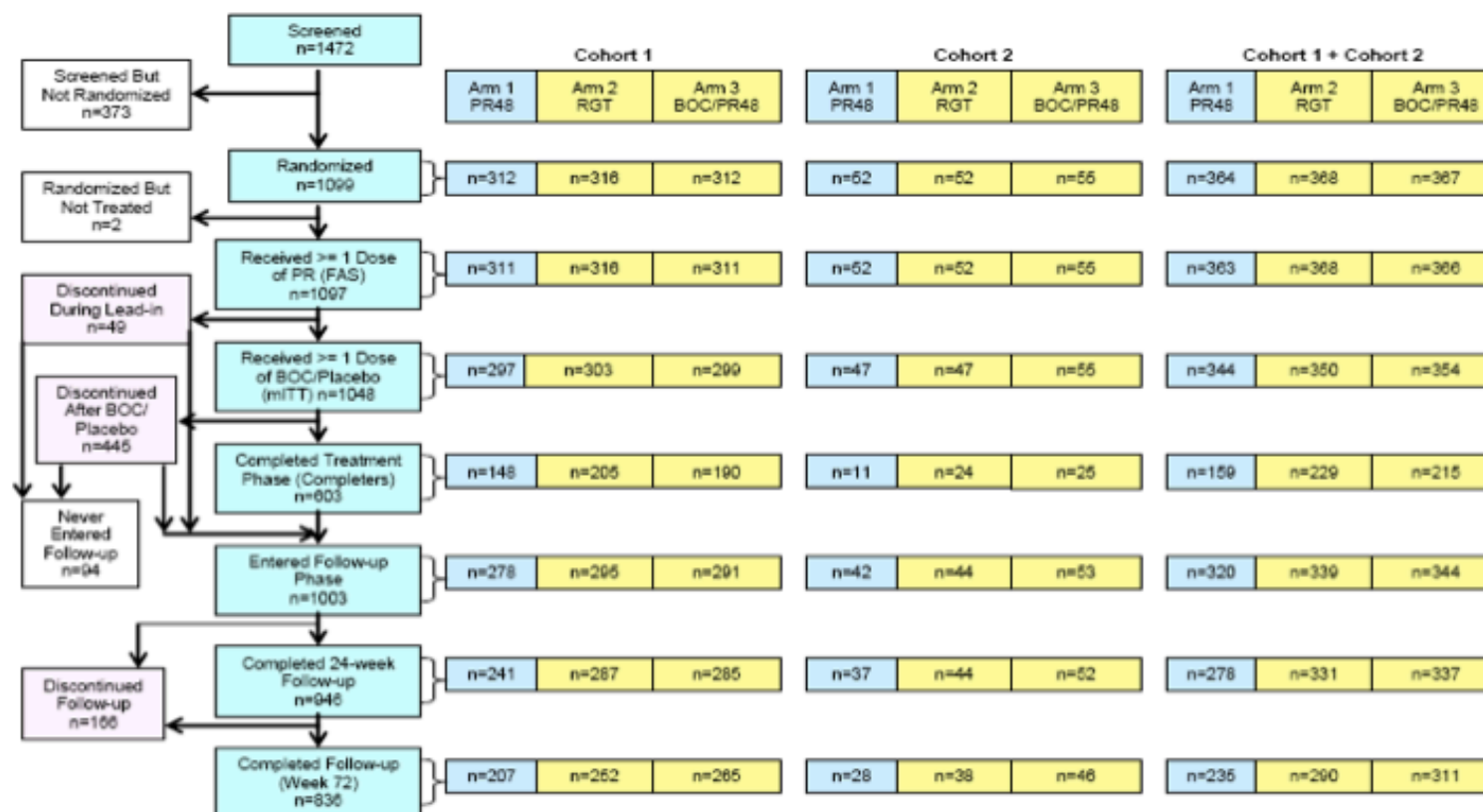


Figure 2 Disposition of Cohort 1 (White), Cohort 2 (Black), and Cohort 1 Plus Cohort 2 From Screening Through Follow-Up

Protocol No. P05216. Source Data: [Section 14.1.5.1](#) through [Section 14.1.5.52](#), [Section 16.2.4.2](#).

CONSORT Flow Chart – Studie SPRINT-2

Tabelle 5-39 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Sulkowski 2013a

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Diese Placebo-kontrollierte Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit einer Triple-Therapie von Boceprevir in Kombination mit PEG2b/RBV versus PEG2b/RBV allein bei Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1 und einer HIV Co-Infektion hinsichtlich SVR24 und unerwünschter Ereignisse.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte, parallele, multi-zentrische Studie der Phase II. Patienten wurden im Verhältnis 1:2 zu Placebo + PEG2b/RBV (Kontrolle) oder Boceprevir + PEG2b/RBV zugeordnet.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben zu relevanten Änderungen der Studienmethodik nach Studienbeginn.
4	Probanden / Patienten	Therapienaive, erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion vom Genotyp 1 mit einer HIV Co-Infektion.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> • Alter: ≥ 18 Jahre. • Diagnose: Chronische HCV Infektion vom Genotyp 1 mit einer HIV Co-Infektion • Zirrhose-Status: mit oder ohne Zirrhose. • Viruslast: ≥ 10.000 IU/mL. • Vorbehandlung: therapienaive Patienten <u>Ausschlusskriterien^c:</u> • Hepatitis B Infektion • Einnahme von Reverse Transkriptase – Inhibitoren • Anzeichen einer Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	30 Studienzentren. Keine Angaben zum Ort der Studiendurchführung.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Alle Patienten erhielten über einen Zeitraum von 4 Wochen die PEG2b/RBV und anschließend für 44 Wochen die Behandlung entsprechend ihrer Randomisierung: Gruppe A (Kontrolle): PLA/PEG2b/RBV Gruppe B: BOC/PEG2b/RBV Patienten der Kontrollgruppe, die in Woche 24 ein Behandlungsversagen zeigten, hatten die Möglichkeit in einen Crossover-Arm zu wechseln und BOC/PEG2b/RBV über 44 Wochen zu erhalten.

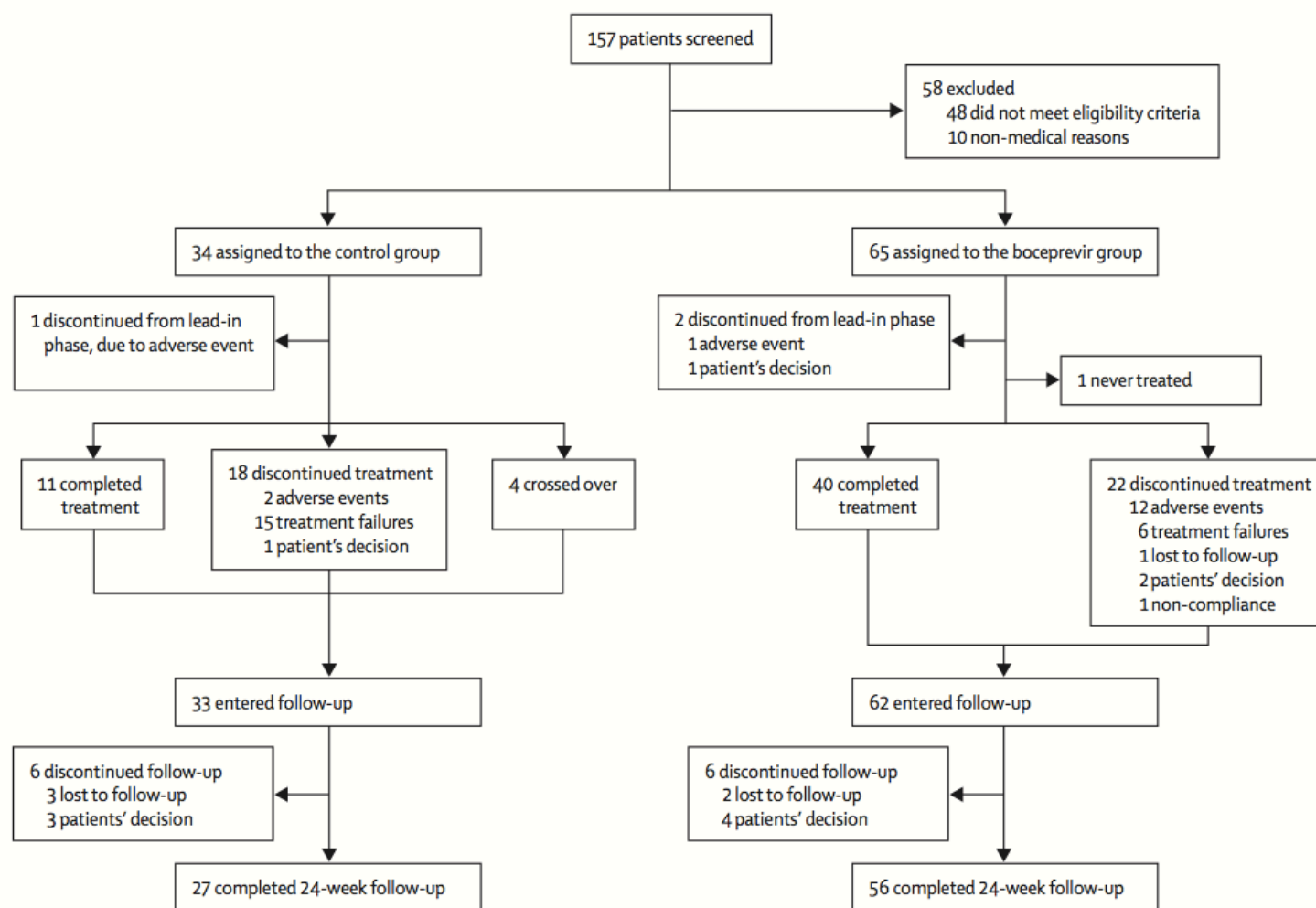
		<u>Boceprevir:</u> 800 mg oral 3x am Tag alle 7-9 Stunden <u>Pegyliertes Interferon alpha-2b:</u> 1,5 µg/kg 1x pro Woche als subkutane Injektion <u>Ribavirin:</u> gewichtsabhängig 600 – 1400 mg täglich orale Einnahme verteilt auf 2 Dosen <u>Plazebo:</u> Identisch aussehendes Plazebo-Präparat für Boceprevir wurde in gleicher Menge entsprechend dem Dosierungsschema der Studienmedikation verabreicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium:</u> - Anteil der Patienten mit SVR24 <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> - Anteil der Patienten mit SVR12 - Anteil der Patienten mit frühem virologischen Ansprechen (EVR) - Veränderung der HCV RNA Level vom Ausgangswert bis Woche 4 - Anteil der Patienten mit viralem Durchbruch oder nicht vollständigem virologischen Ansprechen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurde keine Änderung der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es wurde geplant, 33 Patienten in die Kontrollgruppe und 66 Patienten in die Boceprevir-Gruppe einzuschließen, um mit einer statistischen Power von 80% unter Annahme einer SVR Rate von 25% in der Kontrollgruppe unter Anwendung eines zweiseitigen Chi-Quadrat Tests mit einem alpha von 0,05 einen Unterschied von mindestens 30% in der SVR Rate zwischen den Gruppen zu detektieren.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden zwei Zwischenanalysen geplant: eine zum Ende der Behandlung und eine in der Follow up Woche 12. Zudem wurde eine <i>post hoc</i> Analyse in Follow up Woche 24 durchgeführt, in der die SVR Rate stratifiziert nach antiviraler Behandlung analysiert wurde, um die Interaktion von Boceprevir mit HIV Protease Inhibitoren zu untersuchen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels interaktivem Voice Response System (IVRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde stratifiziert nach: - Metavir Score (F3/4 versus F0-2) - Ausgangs HCV RNA Level (<800.000 versus ≥800.000 IU/mL)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter;	Die Randomisierung erfolgte mittels interaktivem <i>Voice Response System</i> (IVRS). Ein Computer-generierter Code wurden durch den Sponsor übermittelt.

	zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte mittels interaktivem <i>Voice Response System</i> (IVRS). Ein Computer-generierter Code wurden durch den Sponsor übermittelt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Dies war eine doppel-blinde Studie. Probanden, Investigatoren, Behandler, Sponsoren und alle in die Studie involvierten Personen waren bis zur finalen Datenbankschließung verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Placebo-Präparate von Boceprevir waren identisch in Aussehen, Form und Größe, waren identisch verpackt und wurden nach demselben Dosierungsschema verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analyse des primären Endpunktes:</u> Ein zweiseitiger Cochran-Mantel Haenszel Chi-Quadrat Test, adjustiert nach Stratifizierungsfaktoren wurde mit einem alpha von 0,05 verwendet, um den primären Endpunkt SVR24 zu analysieren.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Eine logistische Regressionsanalyse wurden durchgeführt, um prognostische, behandlungsunabhängige Faktoren zu identifizieren, die mit der SVR24 assoziiert sind. Untersuchte Variablen umfassten: - Behandlungsgruppe - HCV RNA - Geschlecht - Alter - Gesicht - Ethnische Gruppe - BMI - Thrombozytenzahl - CD4 Zellzahl - ALT Konzentration - HCV Genotyp - IL28 Genotyp - Metavir Fibrose Score - Steatosis Score

		Es wurde ein schrittweise Prozedur (bidirektionale Elimination) gewählt. Ein p-Wert von <0,1 wurde als Grenzwert definiert, bei dem Faktoren in die finale Analyse eingeschlossen wurden.																																	
Resultate																																			
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	.																																	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Es wurden 157 Patienten gescreent, von denen 58 Patienten nicht den Einschlusskriterien entsprachen oder aus nicht-medizinischen Gründen nicht in die Studie eingeschlossen wurden. 99 Patienten wurden in die Studie aufgenommen und randomisiert: 34 Patienten in der Kontrollgruppe (Gruppe A) und 65 Patienten in die Boceprevir-Gruppe (Gruppe B). Ein Patient der Gruppe B erhielt keine Studienmedikation (Gründe nicht angegeben) und wurde aus der Analyse des primären Endpunktes ausgeschlossen. Die Intent-to-Treat Population umfasste demnach: Gruppe A: 34 Patienten Gruppe B: 64 Patienten																																	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<table> <thead> <tr> <th></th><th>Gruppe A</th><th>Gruppe B</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten in ITT:</td><td>34</td><td>64</td></tr> <tr> <td>Abbruch während Lead In:</td><td>1</td><td>2</td></tr> <tr> <td>- unerwünschte Ereignisse:</td><td>1</td><td>1</td></tr> <tr> <td>- Patientenentscheidung:</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr> <td>Vorzeitiger Abbruch:</td><td>18</td><td>22</td></tr> <tr> <td>- unerwünschtes Ereignis:</td><td>2</td><td>12</td></tr> <tr> <td>- Behandlungsversagen:</td><td>15</td><td>6</td></tr> <tr> <td>- Patientenentscheidung:</td><td>1</td><td>2</td></tr> <tr> <td>- Lost to follow up:</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr> <td>- nicht kompliant:</td><td>0</td><td>1</td></tr> </tbody> </table>		Gruppe A	Gruppe B	Patienten in ITT:	34	64	Abbruch während Lead In:	1	2	- unerwünschte Ereignisse:	1	1	- Patientenentscheidung:	0	1	Vorzeitiger Abbruch:	18	22	- unerwünschtes Ereignis:	2	12	- Behandlungsversagen:	15	6	- Patientenentscheidung:	1	2	- Lost to follow up:	0	1	- nicht kompliant:	0	1
	Gruppe A	Gruppe B																																	
Patienten in ITT:	34	64																																	
Abbruch während Lead In:	1	2																																	
- unerwünschte Ereignisse:	1	1																																	
- Patientenentscheidung:	0	1																																	
Vorzeitiger Abbruch:	18	22																																	
- unerwünschtes Ereignis:	2	12																																	
- Behandlungsversagen:	15	6																																	
- Patientenentscheidung:	1	2																																	
- Lost to follow up:	0	1																																	
- nicht kompliant:	0	1																																	
14	Aufnahme / Rekrutierung																																		
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss erster Patient: November 2009 Abschluss letzter Patient: Mai 2012																																	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant abgeschlossen.																																	
A: nach CONSORT 2010. B: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und –Morbidity, etc.). c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und -Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen.																																			

BOC: Boceprevir, PLA: Plazebo, PEG2b: Pegyliertes Interferon alpha-2b, RBV: Ribavirin, LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, RNA: Ribonukleinsäure, Konfidenzintervall, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel, LOD: Limit of Detection.

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



CONSORT Flow Chart – Studie Sulkowski 2013a

Tabelle 5-40 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Sulkowski 2013b

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Diese Placebo-kontrollierte Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit einer Triple-Therapie von Telaprevir in Kombination mit PEG2a/RBV versus PEG2a/RBV allein bei Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1 und einer HIV Co-Infektion. Es wurde keine formale statistische Hypothese untersucht.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte, parallele, multi-zentrische Studie der Phase IIa. Patienten wurden in zwei Kohorten unterteilt: Kohorte A: Patienten, die keine antivirale Therapie erhalten. Patienten der Kohorte A wurden im Verhältnis 1:1 in die beiden Gruppen verteilt. Kohorte B: Patienten, die eine der beiden spezifizierten antiviralen Therapien erhalten. Patienten der Kohorte B wurden im Verhältnis 2:1 zum Telaprevir- oder Placebo-Arm randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben zu relevanten Änderungen der Studienmethodik nach Studienbeginn.
4	Probanden / Patienten	Therapienaive, erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion vom Genotyp 1 mit einer HIV Co-Infektion.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> • Alter: ≥ 18 Jahre. • Diagnose: Chronische HCV Infektion vom Genotyp 1 mit einer HIV Co-Infektion • Zirrhose-Status: mit oder ohne Zirrhose. • Viruslast: ≥ 10.000 IU/mL. • Vorbehandlung: therapienaive Patienten • HIV Infektion: Patienten der Kohorte A: CD4 Zellzahl von $>0,5 \times 10^9$ Zellen/L und HIV RNA <100.000 Kopien/mL; keine antivirale Therapie Patienten der Kohorte B: CD4 Zellzahl von $>0,3 \times 10^9$ Zellen/L und HIV RNA <50 Kopien/mL; Erhalt einer spezifizierten antiviralen Therapie <u>Ausschlusskriterien^c:</u> • Hepatische Dekompensation • Andere signifikante Lebererkrankungen • Krebs innerhalb der letzten 5 Jahre

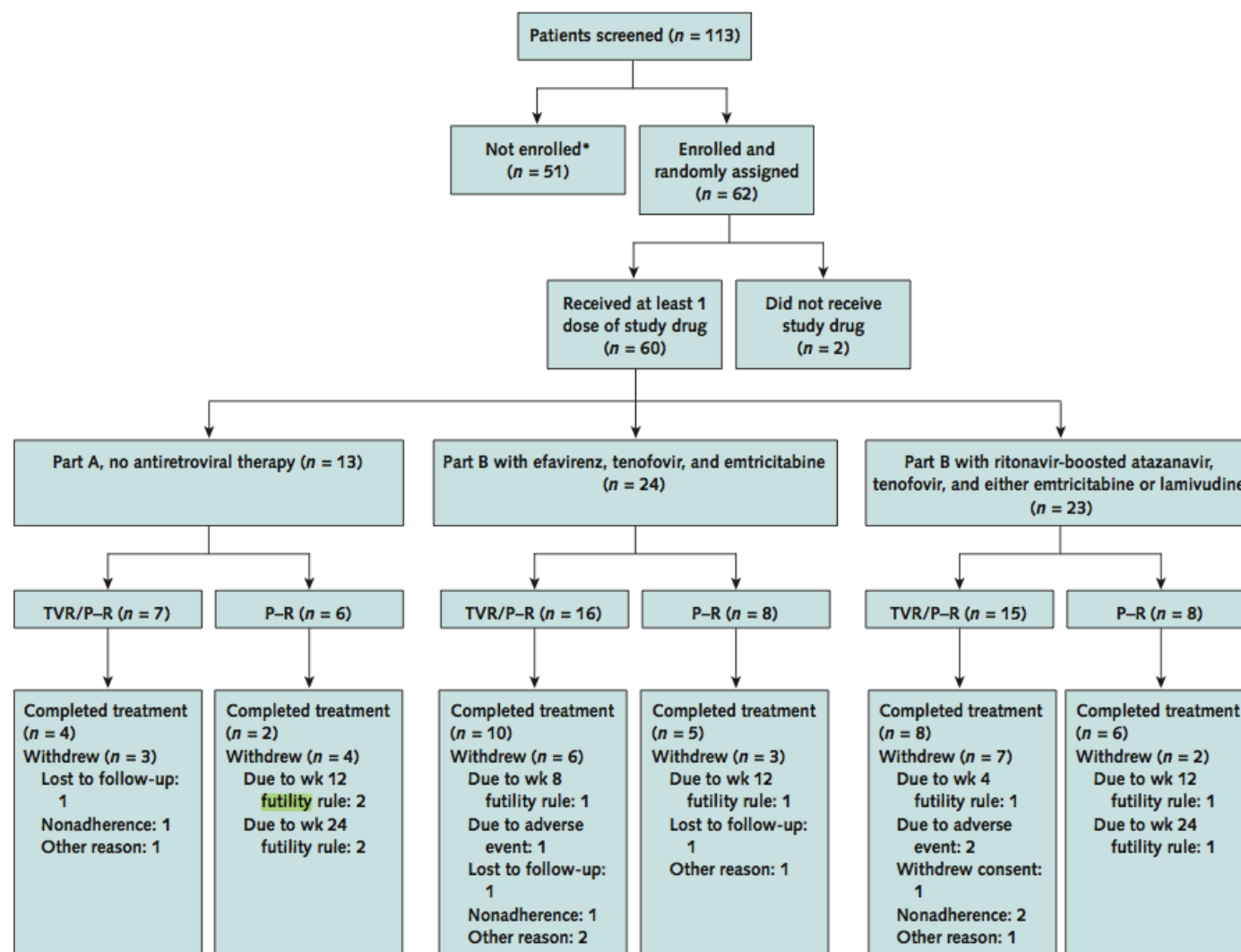
		• Signifikante kardiale Dysrhythmie • Aktive, mit AIDS in Zusammenhang stehende Leiden innerhalb der letzten 6 Monate
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	16 Studienzentren in USA, Frankreich, Deutschland, Spanien.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Patienten erhielten über einen Zeitraum von 12 Wochen die PEG2b/RBV und anschließend für 44 Wochen die Behandlung entsprechend ihrer Randomisierung: Gruppe A: TEL/PEG2a/RBV Gruppe B (Kontrolle): PLA/PEG2a/RBV Im Anschluss erhielten alle Patienten für weitere 36 Wochen PEG2a/RBV. <u>Telaprevir:</u> 750 mg (1125 mg bei Patienten, die Efavirenz-basierte antivirale Therapie erhielten) oral alle 8 Stunden <u>Pegyliertes Interferon alpha-2a:</u> 180 µg 1x pro Woche als subkutane Injektion <u>Ribavirin:</u> täglich orale Einnahme verteilt auf 2 Dosen: 800 mg für Patienten in USA Gewichtsabhängige Dosierung bei Patienten in Europa: 1000 mg für Patienten mit <75 kg Körpergewicht 1200 mg für Patienten mit ≥75 kg Körpergewicht <u>Plazebo:</u> Identisch aussehendes Plazebo-Präparat für Telaprevir wurde in gleicher Menge entsprechend dem Dosierungsschema der Studienmedikation verabreicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium:</u> - HCV RNA Level nach 12 Wochen Behandlung <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> - HCV RNA Level nach 4 Wochen Behandlung - Anteil der Patienten mit SVR in Woche 4 und 12 - Anteil der Patienten mit SVR24 - Anteil der Patienten mit SVR12 - Anteil der Patienten mit Relapse <u>Zielkriterien zur Sicherheit:</u> Unerwünschte Ereignisse wurden vom Tag der ersten Dosis bis 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis erfasst. Die Schwere der UEs wurde (außer Hautausschlag) entsprechend der „Division of AIDS Table 1 for grading the severity of adult and pediatric adverse events Version 1.0“ kategorisiert.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurde keine Änderung der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde so gewählt, dass Aussagen zur Sicherheit, Pharmakokinetik und antiviralen Aktivität von Telaprevir für zukünftige Studien abgeleitet werden können. Es wurde keine formale Fallzahlberechnung durchgeführt.

7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden vier Zwischenanalysen durchgeführt. Die ersten beiden waren per Protokoll definiert und wurden nachdem 20 bzw. 40 Patienten 8 Wochen Behandlung abgeschlossen hatten, durchgeführt. Diese beiden Analysen waren auf Patientenebene, aber nicht auf Gruppenebene verblindet. Die dritte Zwischenanalyse wurde in Vorbereitung einer Phase III Studie aus regulatorischen Gründen durchgeführt. Sie enthielt alle Patienten, die zu diesem Zeitpunkt 24 Wochen der Behandlung abgeschlossen hatten (randomisierter Teil der Studie). Eine vierte Interimsanalyse fand statt, nachdem alle Patienten Follow up Woche 12 Wochen abgeschlossen hatten. Diese beiden letzten Analysen war nicht verblindet, da nach 24 Wochen Behandlung alle Patienten den randomisierten Teil der Studie abgeschlossen hatten und weiterführend alle die gleiche Therapie erhielten.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels interaktivem Voice Response System (IVRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte in Blöcken und wurde stratifiziert nach Ausgangs HCV RNA Level (<800.000 versus ≥800.000 IU/mL). Patienten der Kohorte B wurde zudem hinsichtlich der antiviralen HIV-Therapie stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte mittels interaktivem <i>Voice Response System</i> (IVRS). Ein verblindeter Statistiker des Sponsors erstellte die Randomisierungscodes, welche auf einem gesicherten Server aufbewahrt wurden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte mittels interaktivem <i>Voice Response System</i> (IVRS). Ein verblindeter Statistiker des Sponsors erstellte die Randomisierungscodes, welche auf einem gesicherten Server aufbewahrt wurden.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Dies war eine doppel-blinde Studie. Probanden, Investigatoren, Behandler, Sponsoren und alle in die Studie involvierten Personen waren verblindet. Die HCV RNA Level wurden von einem nicht verblindeten Reviewer bis Woche 24 überwacht. In Woche 24 erfolgte die Entblindung der HCV RNA Ergebnisse und wurden dem Investigator übergeben.

11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Placebo-Präparate von Telaprevir waren identisch in Aussehen, Form und Größe, waren identisch verpackt und wurden nach demselben Dosierungsschema verabreicht.																																																		
12	Statistische Methoden																																																			
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Studienanalysen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführt. Keine weiteren Angaben zu statistischen Methoden.																																																		
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die Studienanalysen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführt. Keine weiteren Angaben zu statistischen Methoden. Es wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Analysierte Subgruppen umfassten (unter anderem?): Untersuchte Variablen umfassten: - HCV Genotyp - IL28 Genotyp - Rasse																																																		
Resultate																																																				
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	.																																																		
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Es wurden 113 Patienten gescreent, von denen 51 Patienten nicht den Einschlusskriterien entsprachen und nicht in die Studie eingeschlossen wurden. 62 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und randomisiert, von denen zwei Patienten keine Behandlung erhielten (keine Angabe von Gründen). 38 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Telaprevir; 22 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Placebo und wurden somit für die Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt (Intent-to-Treat Population).																																																		
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<table><tr><td></td><td colspan="2">Kohorte A</td><td colspan="2">Kohorte B</td></tr><tr><td></td><td>TEL</td><td>PLA</td><td>TEL</td><td>PLA</td></tr><tr><td>Patienten in ITT:</td><td>7</td><td>6</td><td>31</td><td>16</td></tr><tr><td>Vorzeitiger Abbruch:</td><td>3</td><td>4</td><td>13</td><td>5</td></tr><tr><td>- UE:</td><td>0</td><td>0</td><td>3</td><td>0</td></tr><tr><td>- keine Komplianz:</td><td>1</td><td>0</td><td>3</td><td>0</td></tr><tr><td>- Zwecklosigkeitsregel:</td><td>0</td><td>4</td><td>2</td><td>3</td></tr><tr><td>- Lost to follow up:</td><td>1</td><td>0</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>- andere Gründe:</td><td>1</td><td>0</td><td>3</td><td>1</td></tr><tr><td>- Widerruf Einwilligung:</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td><td>0</td></tr></table>		Kohorte A		Kohorte B			TEL	PLA	TEL	PLA	Patienten in ITT:	7	6	31	16	Vorzeitiger Abbruch:	3	4	13	5	- UE:	0	0	3	0	- keine Komplianz:	1	0	3	0	- Zwecklosigkeitsregel:	0	4	2	3	- Lost to follow up:	1	0	1	1	- andere Gründe:	1	0	3	1	- Widerruf Einwilligung:	0	0	1	0
	Kohorte A		Kohorte B																																																	
	TEL	PLA	TEL	PLA																																																
Patienten in ITT:	7	6	31	16																																																
Vorzeitiger Abbruch:	3	4	13	5																																																
- UE:	0	0	3	0																																																
- keine Komplianz:	1	0	3	0																																																
- Zwecklosigkeitsregel:	0	4	2	3																																																
- Lost to follow up:	1	0	1	1																																																
- andere Gründe:	1	0	3	1																																																
- Widerruf Einwilligung:	0	0	1	0																																																
14	Aufnahme / Rekrutierung																																																			
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und	Einschluss erster Patient: Oktober 2009 Abschluss letzter Patient: März 2012																																																		

	der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant abgeschlossen.
A: nach CONSORT 2010. B: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und –Morbidität, etc.). c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und -Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen. TEL: Telaprevir, PLA: Plazebo, PEG2a: Pegyliertes Interferon alpha-2a, RBV: Ribavirin, LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, RNA: Ribonukleinsäure, Konfidenzintervall, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel, LOD: Limit of Detection.		

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



CONSORT Flow Chart – Studie Sulikowski 2013b

Tabelle 5-41 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Zeuzem 2005

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Studie war, die SVR-Rate durch eine Optimierung der Dosis und Dauer der Behandlung entsprechend dem frühen virologischen Ansprechen zu erhöhen. Die Studie verglich individualisierte Behandlungsschemata mit der Standardbehandlung bei Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion. Es sollte auf statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der SVR-Raten zwischen den Standard- und Individual-Therapien innerhalb einer Response-Gruppe getestet werden. Die war eine explorative Studie, weshalb nicht auf Nicht-Überlegenheit der individualisierten Therapie gegenüber der Standardtherapie getestet wurde.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offen, kontrollierte, parallele, multi-zentrische Studie der Phase III. Die Zuteilung erfolgte entsprechend des virologischen Ansprechens nach der initialen 6-wöchigen Behandlung mit der Standardtherapie (PEG2a/RBV): Gruppe A (RVR): 1:1:2 zu A1, A2 oder A-Standard Gruppe B (SPR): 1:1 zu B oder B-Standard Gruppe C (FPR): 1:1 zu C oder C-Standard Gruppe D (NUR): 1:1 zu D oder D-Standard
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben zu relevanten Änderungen der Studienmethodik nach Studienbeginn.
4	Probanden / Patienten	Therapienaive, erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien^b:</u> • Alter: ≥ 18 Jahre. • Diagnose: Chronische HCV Infektion • Zirrhose-Status: mit oder ohne Zirrhose. • Viruslast: >1.000 IU/mL • Vorbehandlung: therapienaive Patienten <u>Ausschlusskriterien^c:</u> • Neutropenie, Thrombozytopenie oder Anämie • HIV Infektion • Dekompensierte Lebererkrankung • Serum-Kreatininlevel von $>1,5$ ULN • Schlecht kontrollierte psychische Erkrankungen

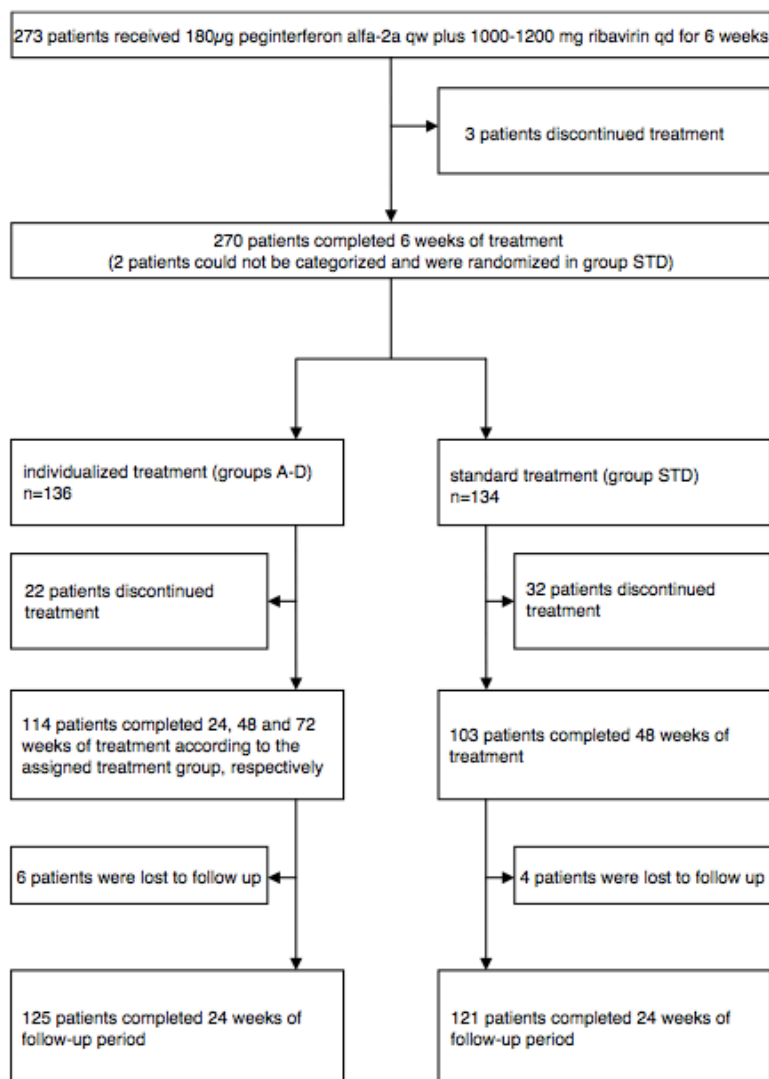
		Alkohol- oder Drogenabhängigkeit innerhalb eines Jahres vor Studienbeginn
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	9 Studienzentren in Frankreich, Deutschland Griechenland, Israel, Italien, Niederland, Spanien, Schweden und Schweiz.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Patienten erhielten eine 6-wöchige Vorbehandlung mit der Standardtherapie (PEG2a + RBV). Im Anschluss wurde die Patienten entsprechend ihres virologischen Ansprechens in 4 Gruppen unterteilt: Rapid virologic response (RVR), definiert als ≥ 2 log Verringerung der HCV RNA während der ersten 4 Wochen und einer anschließenden Zweitphasen-Verringerung der HCV RNA um $\geq 0,09$/Tag. Slow partial response (SPR), definiert als Zweitphasen-Abfall von $\geq 0,09$/Tag und (i) ≥ 1 log Verringerung der HCV RNA während der ersten 4 Wochen oder (ii) $\geq 0,6$ log Verringerung der HCV RNA während der ersten 4 und ein Erstphasenverringung der HCV RNA um $\geq 0,5$ log. Flat partial response (FPR), definiert als eine Erstphasen-Verringerung der HCV-RNA um $\geq 0,5$ log. Null response (NUR), definiert als eine Erstphasen-Verringerung der HCV-RNA um $< 0,5$ log. ■ PEG-IFN alfa-2a 180 µg qw ■ PEG-IFN alfa-2a 180 µg qw + RBV 1.0-1.2 g qd ■ PEG-IFN alfa-2a 180 µg qw + RBV 1.0-1.2 g qd + histamine ■ PEG-IFN alfa-2a 360 µg qw + RBV 1.0-1.2 g qd <u>Pegyliertes Interferon alpha-2a</u>: 180 µg oder 360 µg (Gruppe D) pro Wochen als subkutane Injektion <u>Ribavirin</u>: täglich orale Einnahme verteilt auf 2 Dosen in gewichtsabhängiger Dosierung: 1000 mg/Tag (5 x 200 mg) für Patienten < 75 kg Körpergewicht 1200 mg/Tag (6 x 200 mg) für Patienten > 75 kg Körpergewicht. <u>Histamin Dihydrochlorid</u>: Gruppe B1 und C zusätzlich 1 mg täglich subkutan
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf.	<u>Primäres Zielkriterium:</u> Anteil der Patienten mit SVR24 <u>Sekundäre Zielkriterien:</u>

	alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	- Anteil der Patienten mit schnellem virologischen Ansprechen (<i>rapid virologic response</i>, RVR), definiert als HCV RNA < LOD nach 4 Wochen Kombinationstherapie - Anteil der Patienten mit vollständigem frühen viralen Ansprechen, definiert als HCV RNA < LOD nach 12 Wochen Kombinationstherapie - Anteil der Patienten mit einem Ansprechen bei Behandlungsende (<i>End of treatment response</i>) - Anteil der Patienten mit einer ALT Normalisierung <u>Zielkriterien zur Sicherheit:</u> Parameter zur Sicherheit umfassten die Erfassung unerwünschter Ereignisse und sicherheitsbezogener Labor-Parameter alle zwei Wochen bis Woche 12 und anschließend alle 6 Wochen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurde keine Änderung der Zielkriterien vorgenommen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Power von 80% und ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 0,05 werden für die Kalkulation zugrunde gelegt, um eine Verbesserung der SVR Rate von 43% auf 68% durch die individualisierte Behandlung gegenüber der Standardtherapie in der Gesamtpopulation zu detektieren. Um einen Anstieg von 5% in der SVR Rate bei NUR und FPR, bzw., 10% bei SPR in der Kontrollgruppe (Standard) auf 50% in den individualisierten Behandlungsgruppen C, D, B1 und B2 zu zeigen, mussten die Fallgrößen 38 Patienten für NUR und FPR, bzw., 50 Patienten in der SPR Gruppe umfassen. Da erwartet wurde, dass der Anteil dieser Patienten 50% der Studienpopulation ausmacht, wurde eine Gesamtfallzahl von 240 Patienten angestrebt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben zu Zwischenanalysen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine weiteren Angaben.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Innerhalb jeder Kategorie der viralen Response wurden Patienten gemäß der Pocock's Minimierungs-Methode randomisiert, um die Verteilung hinsichtlich Genotyp und Studienzentrum zwischen den Behandlungsarmen auszugleichen.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur	Die war eine offene Studie, es erfolgte keine Geheimhaltung der Zuteilung.

	Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine weiteren Angaben.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Dies war eine offene Studie, weder Patienten noch Behandler waren verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Ein exakter Fisher-Test, Chi-Quadrat Test, Student t-Test oder Wilcoxon Tests wurden je nach Eignung durchgeführt. Alle Tests wurden mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 analysiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die Baseline Parameter Geschlecht, BMI, Gewicht, Fibrose, HCV RNA (>800.000 versus ≤800.000 IU/mL), ALT (≤median versus >median), und HCV Genotyp (GT2/3 versus GT1, GT2/3 versus GT4/5) wurden hinsichtlich ihrer Assoziation mit der SVR analysiert.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden 273 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen 270 die initiale Behandlung mit der Standardtherapie für 6 Wochen abschloss und anschließend randomisiert wurden. 136 Patienten wurden einer der individualisierten Therapiearme zugeordnet, 134 Patienten erhielten die Standardtherapie: Gruppe A1: 44 Patienten Gruppe A2: 43 Patienten Gruppe A-STD: 84 Patienten Gruppe B1: 9 Patienten Gruppe B2: 24 Patienten Gruppe B-STD: 32 Patienten

		Gruppe C: 5 Patienten Gruppe C-STD: 5 Patienten Gruppe D: 11 Patienten Gruppe D-STD: 11 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Es wird keine Beschreibung der verlorenen und ausgeschlossen Patienten pro randomisierter Gruppe angegeben, sondern lediglich zwischen Patienten mit individualisierter Therapie (Gruppen A-D) und Patienten mit Standardtherapie (Gruppen STD) unterschieden
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss erster Patient: Februar 2001 Abschluss letzter Patient: November 2003
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
A: nach CONSORT 2010. B: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und –kriterien, spezifische Komponenten der Krankheitskriterien, sofern vorhanden (Virus-Last, Zirrhose-Status, Vorbehandlung, Eignung zur Interferon-Behandlung, Co-Infektion und –Morbidity, etc.). c: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene vorangegangene Medikationen, Erkrankungen und Vorbehandlungen, ausgeschlossene Co-Morbiditäten und -Infektionen sowie ausgeschlossene Begleitmedikationen. NTZ: Nitazoxanid, PEG2a: Pegyliertes Interferon alpha-2a, RBV: Ribavirin, LLOQ: untere Quantifizierungsgrenze, HIV: Humanes Immundefizienz Virus, HCV, Hepatitis C Virus, SVR: anhaltendes virologischen Ansprechen, RNA: Ribonukleinsäure, Konfidenzintervall, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel, LOD: Limit of Detection.		

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



CONSORT Flow Chart – Studie Zeuzem 2005

Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 5-1 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>	585
Tabelle 5-2 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ATOMIC	592
Tabelle 5-3 (Anhang): Studiendesign und -methodik für ELECTRON	600
Tabelle 5-4 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FISSION	600
Tabelle 5-5 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FUSION	610
Tabelle 5-6 (Anhang): Studiendesign und -methodik für LONESTAR-2	619
Tabelle 5-7 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NEUTRINO.....	619
Tabelle 5-8 (Anhang): Studiendesign und -methodik für P7977-2025.....	626
Tabelle 5-9 (Anhang): Studiendesign und -methodik für PHOTON	626
Tabelle 5-10 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie POSITRON.....	627
Tabelle 5-11 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie QUANTUM.....	635
Tabelle 5-12 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie VALENCE	644
Tabelle 5-13 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ACCELERATE	652
Tabelle 5-14 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Ascione 2010.....	657
Tabelle 5-15 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ADVANCE.....	660
Tabelle 5-16 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Assem 2011	668
Tabelle 5-17 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Benhamou 2011.....	673
Tabelle 5-18 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Carrat 2004.....	678
Tabelle 5-19 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Ferenci 2008	683
Tabelle 5-20 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Foster 2011	688
Tabelle 5-21 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HALT-C	693
Tabelle 5-22 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hassanein 2004.....	695
Tabelle 5-23 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie JUMP-C.....	701
Tabelle 5-24 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Kamal 2011	706
Tabelle 5-25 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Lagging 2008.....	710
Tabelle 5-26 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Laguno 2004.....	715
Tabelle 5-27 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Laguno 2009.....	720
Tabelle 5-28 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Mangia 2010.....	723
Tabelle 5-29 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Manns 2011	729
Tabelle 5-30 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Marcellin 2011.....	734
Tabelle 5-31 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Nelson 2010.....	742
Tabelle 5-32 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Osinusi 2013.....	746
Tabelle 5-33 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PROPEL	750

Tabelle 5-34 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Rodriguez-Torres 2012...	756
Tabelle 5-35 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Rossignol 2009	760
Tabelle 5-36 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Scotto 2008.....	765
Tabelle 5-37 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPRINT-1	769
Tabelle 5-38 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPRINT-2	777
Tabelle 5-39 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Sulkowski 2013a	786
Tabelle 5-40 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Sulkowski 2013b	792
Tabelle 5-41 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Zeuzem 2005	798
Tabelle 6-1 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ATOMIC.....	809
Tabelle 6-2 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ELECTRON.....	822
Tabelle 6-3 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FISSION.....	835
Tabelle 6-4 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FUSION	851
Tabelle 6-5 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie POSITRON	867
Tabelle 6-6 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LONESTAR-2	883
Tabelle 6-7 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NEUTRINO	896
Tabelle 6-8 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P7977-2025	909
Tabelle 6-9 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PHOTON	922
Tabelle 6-10 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie QUANTUM.....	935
Tabelle 6-11 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VALENCE	948
Tabelle 6-12 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ACCELERATE	956
Tabelle 6-13 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ADVANCE	969
Tabelle 6-14 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Ascione 2010.....	982
Tabelle 6-15 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Assem 2011	995
Tabelle 6-16 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Benhamou 2013.....	1004

Tabelle 6–17 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Carrat 2004	1018
Tabelle 6–18 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Ferenci 2008	1031
Tabelle 6–19 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Foster 2011	1041
Tabelle 6–20 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HALT-C	1054
Tabelle 6–21 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Hassanein 2004.....	1061
Tabelle 6–22 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie JUMP-C.....	1071
Tabelle 6–23 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Kamal 2011	1084
Tabelle 6–24 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Lagging 2008.....	1091
Tabelle 6–25 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Laguno 2004.....	1104
Tabelle 6–26 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Laguno 2009.....	1117
Tabelle 6–27 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Mangia 2010.....	1124
Tabelle 6–28 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Manns 2011	1137
Tabelle 6–29 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Marcellin 2011	1150
Tabelle 6–30 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Nelson 2010.....	1157
Tabelle 6–31 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Osinusi 2013.....	1170
Tabelle 6–32 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PROPEL	1183
Tabelle 6–33 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Rodriguez 2012	1196
Tabelle 6–34 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Rossignol 2009	1209
Tabelle 6–35 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Scotto 2008.....	1222
Tabelle 6–36 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SPRINT-1	1235

Tabelle 6–37 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SPRINT-2	1248
Tabelle 6–38 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Sulkowski 2013a	1261
Tabelle 6–39 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Sulkowski 2013b	1274
Tabelle 6–40 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Zeuzem 2005	1287

Tabelle 6-42 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ATOMIC

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: ATOMIC

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll: Pharmasset. Clinical Study Protokol Amendment 4. ID P7977-0724 (ATOMIC) vom 21. Oktober 2011.	A
Studienbericht: Gilead Sciences Inc. Final Synoptic Clinical Study Report P7977-0724 (ATOMIC) vom 13. Dezember 2012.	B
Publikation: Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, Hassanein T, Davis MN, DeMicco M, Bernstein DE, Afdhal N, Vierling JM, Gordon SC, Anderson JK, Hyland RH, Dvory-Sobol H, An D, Hindes RG, Albanis E, Symonds WT, Berrey MM, Nelson DR, Jacobson IM. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. Lancet. 2013;381(9883):2100-7.	C
Studienregister: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01329978 , aufgerufen am 21. November 2013	D

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie war randomisiert. (A, B, C, D)

1. für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☒ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung erfolgte zentralisiert anhand einer computergenerierten Randomisierungssequenz. Die Zuteilung wurde durch ein webbasiertes System übermittelt. (A, B)

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:

Dies war eine offene Studie.

Die Zuteilung erfolgte nicht verdeckt. Medikationen wurden entsprechend der computergenerierten Randomisierungssequenz vorbereitet, verpackt und an das Studienzentrum übermittelt. (A, B)

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine offene Studie, die Patienten waren nicht verblindet. (A, B, C, D)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine offene Studie, die Behandler waren nicht verblindet. (A, B, C, D)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
Zulässige Gründe sind:
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A, B, C)

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☒ **ja**☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika.
Der Patientenfluss ist transparent dargestellt.
Es waren keine Zwischenanalysen vorgesehen.
Die Studie wurde wie geplant beendet. (A, B)

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: SVR

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden,

wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Dies war eine offene Studie.

Der Endpunkt SVR wurde nicht verblindet erhoben. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten (Intent to Treat, ITT). Der Umgang mit Protokollverletzern, Lost-to-follow-up-Patienten und anderen fehlenden Werten ist im SAP und Studienprotokoll definiert. (A, B)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A, B, C)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse**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

Dies war eine offene Studie. Sponsoren und Behandler waren nicht verblindet. Statt dessen wurde die Sicherheit der Behandlung durch ein unabhängiges *Safety Review Committee* (SRC) überwacht, das in regelmäßigen Abständen die Daten und Empfehlungen an den Sponsor übermittelten. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten (Intent to Treat, ITT). Der Umgang mit Protokollverletzern, Lost-to-follow-up-Patienten und anderen fehlenden Werten ist im SAP und Studienprotokoll definiert. (A, B)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A, B, C)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet.

Tabelle 6-43 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ELECTRON

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: ELECTRON

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll: Pharmasset. Clinical Study Protocol. ID P7977-0523 vom 25. August 2010.	A
Studienbericht: Gilead Sciences Inc. Interim Clinical Study Report P7977-0523 (ELECTRON) vom 25. Oktober 2012.	B
Publikation: Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Evguenia Svarovskaia E, Symonds WT, Robert G. Hindes RG, Berrey MM. Nucleotide Polymerase Inhibitor Sofosbuvir plus Ribavirin for Hepatitis C. N Engl J Med 2013, 368:34-44	C
Studienregister: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01260350?term=NCT01260350&rank=1 , aufgerufen am 11. Januar 2014	D

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie war randomisiert. (A, B, C, D)

1. für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☒ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Unterlagen enthalten lediglich die Angabe „randomisiert“. (A, B, C)

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:

Dies war eine offene Studie. (A, B, C, D)

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine offene Studie, die Patienten waren nicht verblindet. (A, B, C, D)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine offene Studie, die Behandler waren nicht verblindet. (A, B, C, D)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h.

vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive

Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A, B, C)

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- intransparenter Patientenfluss*
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika.
Der Patientenfluss ist transparent dargestellt.
Es waren keine Zwischenanalysen vorgesehen.
Die Studie wurde wie geplant beendet. (A, B)

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: SVR

5. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Dies war eine offene Studie.

Der Endpunkt SVR wurde nicht verblindet erhoben. (A, B)

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten (Intent to Treat, ITT). Der Umgang mit Protokollverletzern, Lost-to-follow-up-Patienten und anderen fehlenden Werten ist im SAP und Studienprotokoll definiert. (B, C)

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A, B, C)

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse

5. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Dies war eine offene Studie. Sponsoren und Behandler waren nicht verblindet.
(A, B,C)

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten (Intent to Treat, ITT). Der Umgang mit Protokollverletzern, Lost-to-follow-up-Patienten und anderen fehlenden Werten ist im SAP und Studienprotokoll definiert. (A, B)

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- ☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- ☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A, B, C)

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ☒ **ja**
- ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch

mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet.

Tabelle 6–44 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FISSION

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: FISSION

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll: Gilead Sciences Inc. Clinical Study Protocol ID P7977-1231 Amendment 4 vom 18. Juni 2012.	A
Studienbericht: Gilead Sciences Inc. Interim Clinical Study Report ID P7977-1231 (FISSION) vom 11. März 2013 Gilead Sciences Inc. Final Synoptic Clinical Study Report ID GS-US-334-0108 (FUSION) vom 25. Februar 2013	B
Publikation: Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, et al. Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection. N Engl J Med 2013; 368: 1878-1887 und Supplement	C
Studienregister: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01497366?term=NCT01497366&rank=1 , aufgerufen am 11. Januar 2014	D

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie war randomisiert. (A, B, C, D)

1. für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☒ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung erfolgte anhand eines zentralen Systems. (A, C)

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:

Offene Studie. (A, B, C, D)

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine offene Studie. (A, B, C, D)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war offene Studie. (A, B, C, D)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h.

vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive

Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A, B, C)

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika.
Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. (A, B, C)

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: SVR

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Dies war eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten (Intent to Treat, ITT). Der Umgang mit Protokollverletzern, Lost-to-follow-up-Patienten und anderen fehlenden Werten ist im SAP und Studienprotokoll definiert. (A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A, B, C)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Dies war eine offene Studie. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten, die den Bewertungsbogen zu den erforderlichen Zeitpunkten ausgefüllt hatten. Der Umgang mit Protokollverletzern, Lost-to-follow-up-Patienten und anderen fehlenden Werten ist im SAP und Studienprotokoll definiert. (A, B)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- ☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- ☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A, B)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ☒ **ja**
- ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch

mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse

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

Dies war eine offene Studie. (A,B,C,D)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei

einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten. Der Umgang mit Protokollverletzern, Lost-to-follow-up-Patienten und anderen fehlenden Werten ist im SAP und Studienprotokoll definiert. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

- ☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- ☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A, B,C)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet.

Tabelle 6–45 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie FUSION

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: FUSION

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll: Gilead Sciences Inc. Clinical Study Protokoll ID GS-US-334-0108 (FUSION) vom 29. März 2012.	A
Studienbericht: Gilead Sciences Inc. Interim Clinical Study Report ID GS-US-334-0108 (FUSION) vom 11. März 2013 Gilead Sciences Inc. Final Synoptic Clinical Study Report ID GS-US-334-0108 (FUSION) vom 26. Juli 2013	B
Publikation: Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, Shiffman ML, Lawitz E, Everson G, Bennett M, Schiff E, Al-Assi MT, Subramanian GM, An D, Lin M, McNally J, Brainard D, Symonds WT, McHutchison JG, Patel K, Feld J, Pianko S, Nelson DR; POSITRON Study; FUSION Study. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. N Engl J Med. 2013;368(20):1867-77.	C
Studienregister: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01604850 , aufgerufen am 21. November 2013	D

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie war randomisiert. (A, B, C, D)

1. für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☒ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung erfolgte anhand eines interaktiven Web Response Systems (IWRs). (A)

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierte Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine doppel-blinde Studie.

Die Zuteilung erfolgte durch ein interaktives Web Response System (IWRS).

Codierte Flaschen mit der Studienmedikation oder dem entsprechend identisch aussehenden Plazebo-Präparat wurden an das Studienpersonal übergeben. (A, B)

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine doppel-blinde Studie, die Patienten waren verblindet. (A, B, C, D)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine doppel-blinde Studie, die Behandler waren verblindet. (A, B, C, D)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
Zulässige Gründe sind:
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A, B, C)

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☒ **ja**☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika.

Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. (A, B)

Es wurde eine geplante Interimsanalyse durchgeführt, deren Methodik in einem SAP beschrieben ist. (A, B)

Die Studie wurde nicht abgebrochen, aber im Verlauf durch ein Amendement in ihren Durchführung und entsprechenden Analyse in Absprache mit den verantwortlichen Behörden verändert. (A, B)

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: SVR

5. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Dies war eine doppel-blinde Studie.

Der Endpunkt SVR wurde verblindet erhoben. (A, B)

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante

Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten (Intent to Treat, ITT). Der Umgang mit Protokollverletzern, Lost-to-follow-up-Patienten und anderen fehlenden Werten ist im SAP und Studienprotokoll definiert. (A)

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A, B, C)

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: gesundheitsbezogene Lebensqualität

5. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Dies war eine doppel-blinde Studie.

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde verblindet erhoben. (A, B)

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten (Intent to Treat, ITT). Der Umgang mit Protokollverletzern, Lost-to-follow-up-Patienten und anderen fehlenden Werten ist im SAP und Studienprotokoll definiert. (A, B)

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A, B, C)

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse

5. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Dies war eine doppel-blinde Studie.

Die Erhebung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse erfolgte verdeckt. (A, B)

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten (Intent to Treat, ITT). Der Umgang mit Protokollverletzern, Lost-to-follow-up-Patienten und anderen fehlenden Werten ist im SAP und Studienprotokoll definiert. (A)

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- ☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- ☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A, B)

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

- ☒ **ja**
- ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch

mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet.

Tabelle 6–46 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie POSITRON

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: POSITRON

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll: Gilead Sciences Inc. Clinical Study Protocol ID GS-US-334-0107 vom 29. Februar 2012.	A
Studienbericht: Gilead Sciences Inc. Interim Clinical Study Report ID GS-US-334-0107 (POSITRON) vom 23. Januar 2013	B
Publikation: Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, Shiffman ML, Lawitz E, Everson G, Bennett M, Schiff E, Al-Assi MT, Subramanian GM, An D, Lin M, McNally J, Brainard D, Symonds WT, McHutchison JG, Patel K, Feld J, Pianko S, Nelson DR; POSITRON Study; FUSION Study. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. N Engl J Med. 2013;368(20):1867-77.	C
Studienregister: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01542788 , aufgerufen am 11. Januar 2014	D

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie war randomisiert. (A, B, C, D)

1. für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☒ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung erfolgte anhand eines interaktiven Web Response Systems (IWRs). (A)

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:

Dies war eine doppel-blinde Studie.

Die Zuteilung erfolgte durch ein interaktives Web Response System (IWRS).

Codierte Flaschen mit der Studienmedikation oder dem entsprechend identisch aussehenden Plazebo-Präparat wurden an das Studienpersonal übergeben. (A, B)

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine doppel-blinde Studie, die Patienten waren verblindet. (A, B, C, D)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine doppel-blinde Studie, die Behandler waren verblindet. (A, B, C, D)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
Zulässige Gründe sind:
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A, B, C)

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☒ **ja**☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika.
Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. (A, B)

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: SVR

9. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Dies war eine doppel-blinde Studie.

Der Endpunkt SVR wurde verblindet erhoben. (A, B)

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten (Intent to Treat, ITT). Der Umgang mit Protokollverletzern, Lost-to-follow-up-Patienten und anderen fehlenden Werten ist im SAP und Studienprotokoll definiert. (A,B,C)

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A, B, C)

12. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: gesundheitsbezogene Lebensqualität**9. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Dies war eine doppel-blinde Studie.

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde verblindet erhoben. (A, B)

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten und für die auswertbare Ergebnisse vorlagen (Intent to Treat, ITT). Der Umgang mit Protokollverletzern, Lost-to-follow-up-Patienten und anderen fehlenden Werten ist im SAP und Studienprotokoll definiert. (A, B)

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A, B)

12. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse

9. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Dies war eine doppel-blinde Studie.

Die Erhebung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse erfolgte verdeckt. (A, B)

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten (Intent to Treat, ITT). Der Umgang mit Protokollverletzern, Lost-to-follow-up-Patienten und anderen fehlenden Werten ist im SAP und Studienprotokoll definiert. (A, B)

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- ☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- ☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A, B)

12. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ☒ **ja**
- ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch

mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet.

Tabelle 6–47 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LONESTAR-2

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: LONESTAR-2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll: Gilead Sciences Inc. GS-US-334-0151 vom 29. Januar 2013	A
Studienregister: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01808248 , aufgerufen am 11. Januar 2014	B
	C

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie ist nicht randomisiert und nicht vergleichend. (A)

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:

Entfällt. Die Studie ist nicht vergleichend. (A)

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:

Dies war eine doppel-blinde Studie.

Vorgefertigte Pakete mit der entsprechenden Medikation wurden für jeden Patienten an das Studienzentrum geschickt. Behandler waren über die Dauer der Behandlung hinsichtlich der Ergebnisse zur HCV RNA verblindet. Die Ergebnisse wurden von einer externen Person überwacht. (A, B)

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Entfällt. Die Studie ist nicht vergleichend. (A)

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Entfällt. Die Studie ist nicht vergleichend. (A)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Entfällt. Die Studie ist nicht vergleichend. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
Zulässige Gründe sind:
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienprotokoll ergibt sich kein Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (A)

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☒ **ja**☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist nicht vergleichend. Es gibt keine sonstigen Anhaltspunkte auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A)

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Entfällt.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: SVR

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Entfällt, die Studie ist nicht vergleichen. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien,

statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten (Intent to Treat, ITT). Der Umgang mit Protokollverletzern, Lost-to-follow-up-Patienten und anderen fehlenden Werten ist im SAP und Studienprotokoll definiert. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Entfällt.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse

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

Die Studie war offen und nicht vergleichend. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten (Intent to Treat, ITT). Der Umgang mit Protokollverletzern, Lost-to-follow-up-Patienten und anderen fehlenden Werten ist im SAP und Studienprotokoll definiert. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- ☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- ☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

- ☒ **ja**
- ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch

mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Entfällt. Die Studie ist nicht vergleichend. (A)

Tabelle 6–48 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NEUTRINO

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: NEUTRINO

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll: Gilead Sciences Inc. Clinical Study Protocol GS-US-334-0110 vom 2. Mai 2012.	A
Studienbericht: Gilead Sciences Inc. Interim Clinical Study Report ID GS-US-334-0110 (NEUTRINO) vom 27. Februar 2013.	B
Publikation: Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, et al. Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection. N Engl J Med 2013; 368: 1878-1887 und Supplement	
Studienregister: h http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01641640 , aufgerufen am 11. Januar 2014	C

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie war nicht randomisiert und nicht vergleichend. (A, B, C, D)

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:

Entfällt.

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:

Entfällt. Die Studie war nicht vergleichend. (A, B, C, D)

2. für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierte Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Entfällt.

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Entfällt. Die Studie war nicht vergleichend. (A, B, C, D)

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offene, nicht vergleichende Studie. (A, B, C, D)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offene, nicht vergleichende Studie. (A, B, C, D)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h.

vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive

Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keins der oben genannten Kriterien für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung trifft zu. (A, B, C, D)

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war nicht vergleichend, insofern kann ein Verzerrungspotenzial hinsichtlich des Vergleichs von Gruppen nicht vorliegen. Darüber hinaus trifft keiner der oben genannten Aspekte zu. (A, B, C, D)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Entfällt. Die Studie war nicht randomisiert. (A, B, C, D)

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: SVR

5. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Offene, nicht vergleichende Studie. (A, B, C, D)

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten (Intent to Treat, ITT). Der Umgang mit Protokollverletzern, Lost-to-follow-up-Patienten und anderen fehlenden Werten ist im SAP und Studienprotokoll definiert. (A, B, C)

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A, B, C)

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Entfällt. Es handelt sich um eine nicht randomisierte, nicht vergleichende Studie.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

9. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Offene, nicht vergleichende Studie. (A, B, C, D)

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten (Intent to Treat, ITT). Der Umgang mit Protokollverletzern, Lost-to-follow-up-Patienten und anderen fehlenden Werten ist im SAP und Studienprotokoll definiert. (A, B, C)

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- ☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- ☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A, B, C)

12. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ☒ **ja**
- ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch

mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Entfällt. Es handelt sich um eine nicht randomisierte, nicht vergleichende Studie.

Tabelle 6–49 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P7977-2025

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: P7977-2025

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll: Pharmasset. Clinical Study Protocol P7977-2025 vom 28. November 2011.	A
Studienzusammenfassung: Gilead Sciences Inc. P7977-2025 Study Summary vom Oktober 2013.	B
Studienregister: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01559844 , aufgerufen am 11. Januar 2014	C

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie war nicht randomisiert und nicht vergleichend. (A, B, C)

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:

Entfällt.

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:

Entfällt. Die Studie war nicht vergleichend. (A, B, C)

2. für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierte Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Entfällt.

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Entfällt. Die Studie war nicht vergleichend. (A, B, C)

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offene, nicht vergleichende Studie. (A, B, C)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offene, nicht vergleichende Studie. (A, B, C)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h.

vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive

Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keins der oben genannten Kriterien für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung trifft zu. (A, B, C)

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war nicht vergleichend, insofern kann ein Verzerrungspotenzial hinsichtlich des Vergleichs von Gruppen nicht vorliegen. Darüber hinaus trifft keiner der oben genannten Aspekte zu. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Entfällt. Die Studie war nicht randomisiert. (A, B, C)

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: SVR

13. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Offene, nicht vergleichende Studie. (A, B, C)

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten (Intent to Treat, ITT). Der Umgang mit Protokollverletzern, Lost-to-follow-up-Patienten und anderen fehlenden Werten ist im SAP und Studienprotokoll definiert. (A, B, C)

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A, B, C)

16. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Entfällt. Es handelt sich um eine nicht randomisierte, nicht vergleichende Studie.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

17. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Offene, nicht vergleichende Studie. (A, B, C)

18. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten (Intent to Treat, ITT). Der Umgang mit Protokollverletzern, Lost-to-follow-up-Patienten und anderen fehlenden Werten ist im SAP und Studienprotokoll definiert. (A, B, C)

19. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- ☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- ☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A, B, C)

20. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ☒ **ja**
- ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch

mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Entfällt. Es handelt sich um eine nicht randomisierte, nicht vergleichende Studie.

Tabelle 6–50 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PHOTON

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: PHOTON

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll: Gilead Sciences Inc. Clinical Study Protocol Amendment 2 GS-US-334-0123 vom 20. September 2012.	A
Studienbericht: Gilead Sciences Inc. Second interim Clinical Study Report P7977-2025 Study Summary vom 8. Oktober 2013.	B
Studienregister: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01667731 , aufgerufen am 11. Januar 2014	C

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie war nicht randomisiert und nicht vergleichend. (A, B, C)

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:

Entfällt.

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:

Entfällt. Die Studie war nicht vergleichend. (A, B, C)

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:

Entfällt.

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Entfällt. Die Studie war nicht vergleichend. (A, B, C)

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offene, nicht vergleichende Studie. (A, B, C)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offene, nicht vergleichende Studie. (A, B, C)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h.

vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive

Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keins der oben genannten Kriterien für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung trifft zu. (A, B, C)

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war nicht vergleichend, insofern kann ein Verzerrungspotenzial hinsichtlich des Vergleichs von Gruppen nicht vorliegen. Darüber hinaus trifft keiner der oben genannten Aspekte zu. (A, B, C)

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Entfällt. Die Studie war nicht randomisiert. (A, B, C)

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: SVR

21. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Offene, nicht vergleichende Studie. (A, B, C)

22. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten (Intent to Treat, ITT). Der Umgang mit Protokollverletzern, Lost-to-follow-up-Patienten und anderen fehlenden Werten ist im SAP und Studienprotokoll definiert. (A, B, C)

23. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A, B, C)

24. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Entfällt. Es handelt sich um eine nicht randomisierte, nicht vergleichende Studie.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

25. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Offene, nicht vergleichende Studie. (A, B, C)

26. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten (Intent to Treat, ITT). Der Umgang mit Protokollverletzern, Lost-to-follow-up-Patienten und anderen fehlenden Werten ist im SAP und Studienprotokoll definiert. (A, B, C)

27. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- ☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- ☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A, B, C)

28. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ☒ **ja**
- ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch

mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Entfällt. Es handelt sich um eine nicht randomisierte, nicht vergleichende Studie.

Tabelle 6–51 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie QUANTUM

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: QUANTUM

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll: Pharmasset Clinical Study Protocol ID P2918-0721(QUANTUM) vom 25. Mai 2011 nebst Amendements.	A
Studienbericht: Gilead Sciences Inc. Interim Clinical Study Report ID P2918-0721(QUANTUM) vom 13. Dezember 2012.	B
Studienregister: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01435044 , aufgerufen am 21. November 2013	C

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie war randomisiert. (A, B, C)

1. für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☒ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung erfolgte zufällig durch ein interaktives Web Response Systems (IWRs). (B)

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:

Dies war eine doppel-blinde Studie.

Vorgefertigte Pakete mit der entsprechenden Medikation wurden für jeden Patienten an das Studienzentrum geschickt. Behandler waren über die Dauer der Behandlung hinsichtlich der Ergebnisse zur HCV RNA verblindet. Die Ergebnisse wurden von einer externen Person überwacht. (A, B)

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine doppel-blinde Studie, die Patienten waren verblindet. (A, B, C)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine doppel-blinde Studie, die Behandler waren verblindet. (A, B, C)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
Zulässige Gründe sind:
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund eines Sicherheitssignals (ALT Erhöhung) wurde die Behandlung aller Patienten abgebrochen. Behandler und Patienten wurden entblindet. Patienten, die der SOF/RBV-Behandlung zugeordnet worden sind, wurden entsprechend dem ursprünglichen Protokoll weiter behandelt. Diese Patienten wurden wie geplant behandelt, ausgewertet und die Daten entsprechend analysiert. Der primäre Endpunkt wurden von SVR24 auf SVR12 verändert. (A, B)

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).

- Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund eines Sicherheitssignals (ALT Erhöhung) wurde die Behandlung aller Patienten abgebrochen. Behandler und Patienten wurden entblindet. Patienten, die der SOF/RBV-Behandlung zugeordnet worden sind, wurden entsprechend dem ursprünglichen Protokoll weiter behandelt. Diese Patienten wurden wie geplant behandelt, ausgewertet und die Daten entsprechend analysiert. Der primäre Endpunkt wurden von SVR24 auf SVR12 verändert.

Die primäre Analyse (Interims-Bericht) wurde durchgeführt, wenn der letzte Patient den Erhebungszeitpunkt SVR12 erreichte, bzw. die Studie vorzeitig abgebrochen hatte. Die Datenbank wurde blockiert (Gruppe C und G).

Daten re-randomisierter Patienten (Gruppe A, B, D, E, F, H und I) waren von dieser Analyse ausgeschlossen.

Die finale Analyse erfolgte, nachdem alle Patienten die Studie abgeschlossen oder vorzeitig abgebrochen hatten. Details dazu sind im SAP definiert.

(A, B)

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird für die relevanten Studienarme C und G hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet, da diese vom Abbruch der Medikation nicht betroffen waren. Allerdings erfolgt deren Untersuchung nicht mehr verblindet.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: SVR**29. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde infolge eines Sicherheitssignals entblindet.

Daten zur SVR von Patienten aus Gruppe C und G wurden im Anschluss offen erhoben. (A, B)

30. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen

Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten (Intent to Treat, ITT). Der Umgang mit Protokollverletzern, Lost-to-follow-up-Patienten und anderen fehlenden Werten ist im SAP und Studienprotokoll definiert. (A, B)

31. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A, B)

32. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird für die Gruppen C und G als niedrig bewertet.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse**5. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde infolge eines Sicherheitssignals entblindet.

Alle bis dahin erfassten Daten waren verdeckt erhoben worden. Weitere Daten von Patienten aus Gruppe C und G wurden im Anschluss offen erhoben. (A, B)

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten, die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten (Intent to Treat, ITT). Der Umgang mit Protokollverletzern, Lost-to-follow-up-Patienten und anderen fehlenden Werten ist im SAP und Studienprotokoll definiert. (A, B)

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A, B)

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

☒ **ja**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse für die Gruppen C und G wird als niedrig bewertet.

Tabelle 6–52 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie VALENCE

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: VALENCE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll: Gilead Sciences Inc. Clinical Study Protocol ID GS-US-334-0133 vom 15. Mai 2012 nebst Amendements.	A
Studienbericht: Gilead Sciences Inc. Interim Synoptic Clinical Study Report ID GS-US-334-0133 vom 08. Oktober 2013.	B
Studienregister: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01682720 , aufgerufen am 21. November 2013	C

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie war ursprünglich randomisiert. (A, B, C)
Infolge neuer klinischer Daten wurde die Studie entblindet und die Patienten entsprechend ihres Genotypes, bzw. der bisher erhaltenen Studienmedikation in neue Gruppen eingeteilt. Durch das Amendement 2 wurde die ursprüngliche Randomisierung zugunsten der längeren Behandlung von Patienten mit HCV GT 3 an Abhängigkeit vom Genotyp aufgehoben. (A, B)

1. für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☒ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ursprüngliche Zuteilung erfolgte durch ein interaktiven Web Response System (IWRS). Im Zuge der Neuorganisation der Studiengruppen durch das Amendement 2 wurde die Randomisierung allerdings aufgehoben und Patienten entsprechend ihres Genotypes über 12 oder 24 Wochen mit SOF/RBV behandelt. Es kann daher ab diesem Zeitpunkt nicht mehr von einer RCT gesprochen

werden. (A)

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:

Die Studie war ursprünglich doppelt verblindet. (A, B, C)
Infolge neuer klinischer Daten wurde die Studie entblindet und die Patienten entsprechend ihres Genotypes, bzw. der bisher erhaltenen Studienmedikation in neue Gruppen eingeteilt. Die Studie wurde ab diesem Zeitpunkt als offene Studie weiter geführt. (A, B)

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern**Patient**

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war ursprünglich doppelt verblindet. (A, B, C)
Infolge neuer klinischer Daten wurden die Patienten entblindet und die Patienten entsprechend ihres Genotypes, bzw. der bisher erhaltenen Studienmedikation in neue Gruppen eingeteilt. Patienten, die der Placebo-Gruppe zugeteilt waren, brachen die Studie ab und konnten an einer separaten Studie teilnehmen.
Patienten die dem Behandlungsarm SOF/RBV zugeordnet waren, wurden – falls die 12 wöchige Behandlung bereits wie geplant abgeschlossen war – weiter nachbeobachtet, oder entsprechend ihres Genotypes für 12 Wochen (GT2) oder 24 Wochen (GT3) behandelt.
Die Studie wurde ab diesem Zeitpunkt als offene Studie weiter geführt. (A, B)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie war ursprünglich doppelt verblindet. (A, B, C)
Infolge neuer klinischer Daten wurden die Behandler und das gesamte Studienpersonal entblindet. Die Studie wurde ab diesem Zeitpunkt als offene Studie weiter geführt. (A, B)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*

- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.
Zulässige Gründe sind:*
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Studiendesign und die Durchführung, bzw. das Ziel der Studie wurde in deren Verlauf durch neue klinische Daten erheblich verändert.

Trotz der umfangreichen Veränderung der Studie durch das Amendement 2 wurden statistische Analysen wie ursprünglich geplant für alle Patienten durchgeführt. Durch die Entblindung und die Auflösung des Plazebo-Kontrollarmes verlieren die Ergebnisse jedoch an Aussagekraft.

Die ursprünglich randomisierte Studie wurde in Absprache mit den verantwortlichen Behörden in eine nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studie verändert, in der Patienten mit GT2 und GT3 über einen unterschiedlichen Zeitraum mit SOF/RBV behandelt wurden.

Alle Änderungen wurden detailliert in einem entsprechenden Amendement beschrieben, das Protokoll und der statistische Analyse-Plan wurden entsprechend adaptiert.

Es liegen keine direkten Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
 - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
 - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurde eine Interims-Analyse durchgeführt. Deren Methodik ist detailliert in statistischen Analyseplan beschrieben. Der Patientenfluss ist transparent. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Studiendesign und die Durchführung, bzw. das Ziel der Studie wurde in deren Verlauf durch neue klinische Daten erheblich verändert.

Trotz der umfangreichen Veränderung der Studie durch das Amendement 2 wurden statistische Analysen wie ursprünglich geplant für alle Patienten durchgeführt.

Durch die Entblindung und die Auflösung des Plazebo-Kontrollarmes verlieren die Ergebnisse jedoch an Aussagekraft.

Die ursprünglich randomisierte Studie wurde in Absprache mit den verantwortlichen Behörden in eine **nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studie** verändert, in der Patienten mit GT2 und GT3 über einen unterschiedlichen Zeitraum mit SOF/RBV behandelt wurden.

Aus diesem Grund kann eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials nicht vorgenommen werden. Auf die weitere Darstellung der Kriterien des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird verzichtet.

Tabelle 6–53 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ACCELERATE

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: ACCELERATE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Solá R, Shafran SD, Barange K, Lin A, Soman A, Zeuzem S; ACCELERATE Investigators. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. N Engl J Med. 2007 Jul 12;357(2):124-34.	A
Studienregister: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00077636 , aufgerufen am 21. November 2013	B
Weitere: http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=Nv17317 , aufgerufen am 21. November 2013	C

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie war blockrandomisiert im Verhältnis 1:1. (A)

1. für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☒ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung erfolgte zentralisiert. (A)

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:

Dies war eine offene Studie.

Die Zuteilung erfolgte zentralisiert und war bis einschließlich Woche 16 verdeckt. Anschließend wurden Ärzte und Patienten telefonisch über die Zuordnung informiert und entsprechend der Randomisierung weiter behandelt oder weiter beobachtet. (A)

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine offene Studie (B, C)
Zwar wird die Studie in der Publikation als „doppel-blind bis Woche 16“ beschrieben, allerdings erhielten alle Patienten die gleiche Behandlung in unterschiedlicher Dauer (16 versus 24 Wochen), sodass keine tatsächliche Verdeckung statt findet. (A)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine offene Studie (B, C)

Zwar wird die Studie in der Publikation als „doppel-blind bis Woche 16“ beschrieben, allerdings erhielten alle Patienten die gleiche Behandlung in unterschiedlicher Dauer (16 versus 24 Wochen), sodass keine tatsächliche Verdeckung statt findet. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*

- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*

- Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
- Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☒ ja☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: SVR

13. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Alle Patienten erhielten die gleiche Behandlung in unterschiedlicher Dauer (16 versus 24 Wochen), sodass keine tatsächliche Verblindung statt fand. Der Endpunkt SVR24 wird 24 Wochen nach Ende der Therapie erhoben und wurde demnach offen erfasst. (A, B, C)

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten (Intent to Treat, ITT). Ein Patient pro Behandlungsgruppe wurde von der ITT-Analyse ausgeschlossen, da kein originaler *Case Report Form* verfügbar war. Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten wurden als Behandlungsversager betrachtet. (A)

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

16. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen*z. B.*

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

☒ **ja**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse**9. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Alle Patienten erhielten die gleiche Behandlung in unterschiedlicher Dauer (16 versus 24 Wochen), sodass keine tatsächliche Verblindung statt fand. (A, B, C)

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ausgewertet wurden die Ergebnisse zur Sicherheit für alle behandelte Patienten, die während der Behandlung hinsichtlich der Sicherheit untersucht wurden. (A)

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

12. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet.

Tabelle 6–54 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ADVANCE

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- 4 **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- 5 **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: ADVANCE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Ira M. Jacobson, M.D., John G. McHutchison, M.D., Geoffrey Dusheiko, M.D., Adrian M. Di Bisceglie, M.D., K. Rajender Reddy, M.D., Natalie H. Bzowej, M.D., Patrick Marcellin, M.D., Andrew J. Muir, M.D., Peter Ferenci, M.D., Robert Flisiak, M.D., Jacob George, M.D., Mario Rizzetto, M.D., Daniel Shouval, M.D., Ricard Sola, M.D., Ruben A. Terg, M.D., Eric M. Yoshida, M.D., Nathalie Adda, M.D., Leif Bengtsson, B.Sc., Abdul J. Sankoh, Ph.D., Tara L. Kieffer, Ph.D., Shelley George, M.D., Robert S. Kauffman, M.D., Ph.D., and Stefan Zeuzem M.D. for the ADVANCE Study Team. Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection. N Engl J Med 2011; 364:2405-2416	A
Studienregister: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00627926 , aufgerufen am 21. November 2013	B

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie war blockrandomisiert im Verhältnis 1:1:1. (A, B)

1. für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☒ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung erfolgte zufällig anhand des interaktiven Web Response System (IWRS). (A)

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:

Dies war eine doppel-blinde Studie. Die Zuteilung erfolgte zentral anhand des interaktiven Web Response System (IWRS). Es wurden der Intervention identische Placebo-Präparate verwendet, um sowohl für Patienten als auch das medizinische Personal die Verdeckung der Gruppenzuteilung zu gewährleisten.
(A)

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine doppel-blinde Studie, alle Patienten waren über die Dauer der Studie verblindet. (A)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine doppel-blinde Studie, alle Behandler, Endpunkterheber und das medizinische Personal waren über die Dauer der Studie verblindet. Die HCV RNA Ergebnisse waren bis Woche 28 verblindet, danach wurden sie für die Behandler und Teilnehmer entblindet. Das individuelle Monitoring des viralen Ansprechens wurde bis Woche 28 von einem nicht verblindeten Reviewer übernommen. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*

- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*

- Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
- Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☒ ja☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: SVR

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Behandlungszuteilung war bis zur Datenbankversiegelung in Woche 52 doppelt verblindet. Der Erhebungszeitpunkt für SVR24 ist 24 Wochen nach Behandlungsende (24/48 + 24 Wochen). (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten. Es wurden keine Teilnehmer von der Datenanalyse ausgeschlossen. Teilnehmer, die nur einen der Wirkstoffe absetzten, wurden weiter als behandelt betrachtet. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse**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

Die Erhebung von Nebenwirkungen erfolgte verblindet. Die Behandlungszuteilung war bis zur Datenbankversiegelung in Woche 52 doppelt verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten die mindestens eine Dosierung der Studienmedikation erhalten hatten. Es wurden keine Teilnehmer von der Datenanalyse ausgeschlossen. Teilnehmer, die nur einen der Wirkstoffe absetzten, wurden weiter als behandelt betrachtet. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet.

Tabelle 6–55 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Ascione 2010

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- 6 **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- 7 **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: Ascione 2010

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, Lampasi F, Di Costanzo GG, Lanza AG, Picciotto FP, Marino-Marsilia G, Fontanella L, Leandro G. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. Gastroenterology. 2010;138(1):116-22.	A

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte Studie (A)

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:

Zuteilung erfolgte zufällig anhand einer computergenerierten Randomisierungsliste. Die Zuteilung wurde durch einen unabhängigen Wissenschaftler, der bis auf den Genotyp keine Angaben zu den Patienten erhielt an den behandelnden Arzt kommuniziert, der keinen Zugang zur Randomisierungsliste hatte. (A)

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:

Die Studie wurde als offene Studie konzipiert. (A)

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. (A)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.
Zulässige Gründe sind:*
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.

- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt.

Allerdings wurde die Studie in nur einem Studienzentrum, dem *Liver Unit of Cardarelli Hospital* in Neapel, Italien durchgeführt, weshalb eine einseitige Erhebung, bzw. systematische Fehler in der Studiendurchführung oder Endpunkterhebung nicht ausgeschlossen werden können. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet. Allerdings kann aufgrund des monozentrischen, offenen Designs der Studie eine systematische Verzerrung nicht zweifelsfrei ausgeschlossen werden, weshalb **unklar** bleibt, ob eine Verzerrung auf Studienebene vorliegt.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: SVR**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Dies war eine offene Studie. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte nicht verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen zum primären Endpunkt (SVR) wurden anhand der Intent to Treat Population durchgeführt, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation erhalten haben. Patienten, die vorzeitig aus der Studie ausschieden, wurden als *Non Responder* betrachtet. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse**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

Dies war offene Studie, die Erhebung des Endpunktes erfolgte nicht verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Analysen zu unerwünschten Ereignissen wurden die Gesamtpopulation herangezogen und aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauer nach Genotyp getrennt dargestellt. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet.

Tabelle 6–56 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Assem 2011

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- 8 **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- 9 **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: Assem 2011

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Assem M, Yousri M. Impact of pentoxifylline and vitamin e on ribavirin-induced haemolytic anaemia in chronic hepatitis C patients: an egyptian survey. Int J Hepatol. 2011;2011:530949.	A

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte Studie (A)

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:

Zuteilung erfolgte zufällig anhand einer computergenerierten Randomisierungsliste. (A)

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:

Die Studie war einfach verblindet. Patienten wurden basierend auf einer computergenerierten Randomisierungsliste zugeteilt und erhielten entweder die Prüfintervention oder ein identisch aussehendes Placebo-Präparat. Eine Verblindung des medizinischen Personals erfolgte nicht. (A)

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einfach verblindete Studie, bei der Patienten verblindet waren. (A)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einfach verblindete Studie. Behandler bzw. das medizinische Personal war über die Zuteilung der Patienten informiert. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.

- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt.

Allerdings wurde die Studie in nur einem Studienzentrum, dem *National Liver Institute, Menoufiya University, Sheben AL koom*, in Ägypten durchgeführt, weshalb eine einseitige Erhebung, bzw. systematische Fehler in der Studiendurchführung oder Endpunkterhebung nicht ausgeschlossen werden können. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet. Allerdings kann aufgrund des monozentrischen, offenen Designs der Studie eine systematische Verzerrung nicht zweifelsfrei ausgeschlossen werden, weshalb **unklar** bleibt, ob eine Verzerrung auf Studienebene vorliegt.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: SVR**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Dies war eine einfach verblindete Studie. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte nicht verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☒ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen zum primären Endpunkt (SVR) wurden anhand der Intent to Treat Population durchgeführt. Allerdings geht aus der Publikation nicht hervor, wie die ITT Population definiert ist. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

☒ **ja**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Tabelle 6–57 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Benhamou 2013

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar

hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

10 Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

11 Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: Benhamou 2013

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Benhamou Y, Moussalli J, Ratziu V, Lebray P, De Backer K, De Meyer S, Ghys A, Luo D, Picchio GR, Beumont M. Telaprevir activity in treatment-naïve patients infected hepatitis C virus genotype 4: a randomized trial. J Infect Dis. 2013 Sep;208(6):1000-7.	A
Studienregister: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00580801 , aufgerufen am 21. November 2013	B

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie war randomisiert im Verhältnis 1:1:1. (A, B)

1. für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☒ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung erfolgte anhand eines zentralen Systems. (A)

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:

Dies war eine teil verblindete Studie. Das heißt, Gruppe A (Telaprevir-Monotherapie) wurde offen zugeteilt und behandelt.
Gruppen B und C wurden verdeckt zugeteilt und waren doppel-blind.
Die Gruppenzuteilung erfolgte über ein zentrales System; die Verblindung wurde durch Einsatz eines identisch aussehenden Plazebo-Präparates gewährleistet. (A)

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine teil verblindete Studie.

Patienten der Gruppen B (TPR) und C (PR) waren verblindet. (A)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine teil verblindete Studie.

Behandler waren bezüglich der Zuordnung der Patienten in den Gruppen B (TPR) und C (PR) verblindet. Eine Verblindung der Gruppe A (T Monotherapie) erfolgte nicht. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*

- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).

- Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt.

Es wurde eine Zwischenanalyse durchgeführt, nachdem alle Patienten die zweiwöchige randomisierte Phase der Studie durchlaufen hatten. Die finale Analyse erfolgte, nachdem alle Patienten die geplante Behandlung und die Nachbeobachtung abgeschlossen, bzw. die Studie vorzeitig verlassen hatten. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet. Allerdings handelt es sich um eine monozentrische Studie, die sehr wenige Patienten einschloss (8 Patienten pro Gruppe). Aufgrund des explorativen Charakters dieser Phase IIa Studie wird dennoch nicht von einer Verzerrung ausgegangen, wobei systematische Fehler nicht auszuschließen sind.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: SVR**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Der Endpunkt SVR wurde in den verblindeten Gruppen B und C der Studie blind erhoben. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (Intent to Treat, ITT). Es wurden keine Patienten von der primären Endpunktanalyse ausgeschlossen. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse**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

Die Erhebung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse erfolgte für die verblindeten Gruppe B und C verdeckt. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (Intent to Treat, ITT). Es wurden keine Patienten von der Analyse ausgeschlossen. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet.

Tabelle 6–58 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Carrat 2004

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

12 Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

13 Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: Carrat 2004

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, Morand P, Goujard C, Pialoux G, Piroth L, Salmon-Céron D, Degott C, Cacoub P, Perronne C; ANRS HCO2 RIBAVIC Study Team. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. JAMA. 2004 Dec 15;292(23):2839-48.	A

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie war randomisiert im Verhältnis 1:1. (A)

1. für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☒ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Randomisierung wurde von einem zentralem Datenzentrum anhand einer zufälligen Computer-generierten Randomisierungs-Nummer durchgeführt. (A)

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:

Dies war eine offene Studie, die Zuteilung erfolgte nicht verdeckt. Die zufällige Zuordnung eines jeden Patienten wurde dem Behandler in der Woche vor der ersten geplanten Intervention mitgeteilt.

(A)

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine offene Studie, Patienten waren nicht verblindet. (A)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine offene Studie, die Behandler waren nicht verblindet. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
Zulässige Gründe sind:
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☒ **ja**☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. (A)

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: SVR

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine offene Studie; der Endpunkt SVR wurde offen erhoben. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (Intent to Treat, ITT). Nach der Randomisierung wurden 4/416 Patienten aus der Analyse ausgeschlossen, da sie eines der maßgeblichen Einschlusskriterien nicht erfüllten. Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten wurden als *Non Responder* betrachtet. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse**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

Dies war eine offene Studie, die Erhebung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse erfolgte nicht verdeckt. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (Intent to Treat, ITT). Nach der Randomisierung wurden 4/416 Patienten aus der Analyse ausgeschlossen, da sie eines der maßgeblichen Einschlusskriterien nicht erfüllten. Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten wurden als *Non Responder* betrachtet. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet.

Tabelle 6–59 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Ferenci 2008

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

14 Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

15 Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: Ferenci 2008

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Ferenci P, Brunner H, Laferl H, Scherzer TM, Maieron A, Strasser M, Fischer G, Hofer H, Bischof M, Stauber R, Gschwantler M, Steindl-Munda P, Staufer K, Löschenberger K; Austrian Hepatitis Study Group. A randomized, prospective trial of ribavirin 400 mg/day versus 800 mg/day in combination with peginterferon alfa-2a in hepatitis C virus genotypes 2 and 3. Hepatology. 2008;47(6):1816-23.	A
Studienregister: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01258101 , aufgerufen am 22. November 2013	B
Weitere: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=ML17087 , aufgerufen am 22. November 2013	C

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie war randomisiert. (A, B, C)

1. für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☒ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte in Blöcken durch ein zentrales System. (A)

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:

Dies war eine offene Studie, die Zuteilung der Gruppen erfolgte nicht verdeckt. (A, B, C)

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere

Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine offene Studie, die Patienten waren nicht verblindet. (A, B, C)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine offene Studie, die Behandler waren nicht verblindet. (A, B, C)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden

mus. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die vorliegende Publikation berichtet ausschließlich Ergebnisse für die beiden Behandlungs-Gruppen, die jeweils über einen Zeitraum von 24 Wochen behandelt wurden. (A)

Zudem gab es zwei weitere Behandlungsgruppen, die in der Publikation nicht benannt wurden, aber im Studienregister und auf der Seite von Roche beschrieben sind, in denen Patienten die beiden zu untersuchenden Therapieformen über einen Zeitraum von 16 Wochen erhalten. (B, C)

Für die in der Publikation präsentierten Daten liegen allerdings keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Daten zu allen Patienten, bzw. Patienten der anderen beiden Behandlungsgruppen sind derzeit noch nicht öffentlich verfügbar.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).

- Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
- Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☒ ja☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: SVR

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine offene Studie; der Endpunkt SVR wurde nicht verblindet erhoben. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der

Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (Intent to Treat, ITT). Patienten mit fehlenden Werten wurden als *Non Responder* behandelt. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

☒ ja

☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Tabelle 6–60 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Foster 2011

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

16 Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

17 Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: Foster 2011

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Foster GR, Hézode C, Bronowicki JP, Carosi G, Weiland O, Verlinden L, van Heeswijk R, van Baelen B, Picchio G, Beumont M. Telaprevir alone or with peginterferon and ribavirin reduces HCV RNA in patients with chronic genotype 2 but not genotype 3 infections. Gastroenterology. 2011 Sep;141(3):881-889.	A
Studienregister: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00561015 , aufgerufen am 22. November 2013	B

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie war randomisiert im Verhältnis 1:1:1. (A, B)

1. für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☒ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte durch ein zentrales Randomisierungssystem in permutierten Blocks. (A)

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:

Dies war eine teil verblindete Studie. Das heißt, Gruppe A (Telaprevir-Monotherapie) wurde offen zugeteilt und behandelt.

Gruppen B (TPR) und C (PR) wurden verdeckt zugeteilt und waren doppelblind.

Die Gruppenzuteilung erfolgte über ein zentrales System; die Verblindung wurde durch Einsatz eines identisch aussehenden Placebo-Präparates gewährleistet.

(A)

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine teil verblindete Studie. Das heißt, Patienten der Gruppe A (Telaprevir-Monotherapie) waren nicht verblindet, Patienten der Gruppen B (TPR) und C (PR) waren verblindet. (A)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine teil verblindete Studie. Das heißt, Behandler waren über die Zuteilung der Patienten in den Gruppen B (TPR) und C (PR) verblindet. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*

- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*

- Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
- Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☒ ja☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: SVR

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine teil-verblindete Studie; der Endpunkt SVR wurde offen für Patienten der Gruppe A erhoben und verblindet in den Gruppen B und C erhoben.

(A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (Intent to Treat, ITT). (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*

- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse

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

Es handelt sich um eine teil-verblindete Studie; der Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurde offen für Patienten der Gruppe A erhoben und verblindet in den Gruppen B und C erhoben. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante 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:

Ausgewertet wurden die Ergebnisse für alle Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (Intent to Treat, ITT). (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet.

Tabelle 6–61 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HALT-C

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

18 Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

19 Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: HALT-C

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, Lok AS, Morgan TR, Bonkovsky HL, Lee WM, Dienstag JL, Ghany MG, Goodman ZD, Everhart JE; Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis Trial Group. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. Gastroenterology. 2004;126(4):1015-23.	A
Studienregister: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00006164 , aufgerufen am 25. November 2011	B
Weitere: http://www.haltctrial.org/overview.html , aufgerufen am 25. November 2011	C

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie ist randomisiert. (A, B, C)

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:

Keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz. (A, B, C)

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:

Die ist eine offene Studie, die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt. (A, B, C)

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere

Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies ist eine offene Studie, Patienten sind nicht verblindet. (A, B, C)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies ist eine offene Studie, Behandler sind nicht verblindet. (A, B, C)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden

muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A)

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- intransparenter Patientenfluss*
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☒ **ja**☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. (A, C)

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

Allerdings wird für das vorliegende Dossier ausschließlich der einarmige Lead-In Teil der Studie betrachtet. Für diesen Teil kann aufgrund der noch nicht statt gefundenen Randomisierung und fehlenden Kontrolle keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials vorgenommen werden. Auf eine weitere Darstellung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird verzichtet.

Tabelle 6–62 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Hassanein 2004

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

20 Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

21 Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: Hassanein 2004

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Hassanein T, Cooksley G, Sulkowski M, Smith C, Marinos G, Lai MY, Pastore G, Trejo-Estrada R, Horta E Vale A, Wintfeld N, Green J. The impact of peginterferon alfa-2a plus ribavirin combination therapy on health-related quality of life in chronic hepatitis C. J Hepatol. 2004 Apr;40(4):675-81.	A
Publikation: Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2002 Sep 26;347(13):975-82.	B

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie war randomisiert im Verhältnis 2:1:2. (A, B)

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:

Zufällige Zuteilung in 5er Blöcken. (A)

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:

Teil-verblindete Studie. Patienten, Behandler und Beurteiler der Zielgrößen waren darüber verblindet, ob RBV oder RBV-Plazebo verabreicht wurde (Gruppe A versus Gruppe B).

Es erfolgte keine Verblindung darüber, ob Patienten PEG2a oder INF2b erhielten (Gruppe C). (B)

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Teil-verblindete Studie. Patienten, Behandler und Beurteiler der Zielgrößen waren darüber verblindet, ob RBV oder RBV-Plazebo verabreicht wurde (Gruppe A versus Gruppe B).

Es erfolgte keine Verblindung darüber, ob Patienten PEG2a oder INF2b erhielten (Gruppe C). (B)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Teil-verblindete Studie. Patienten, Behandler und Beurteiler der Zielgrößen waren darüber verblindet, ob RBV oder RBV-Plazebo verabreicht wurde (Gruppe A versus Gruppe B).

Es erfolgte keine Verblindung darüber, ob Patienten PEG2a oder INF2b erhielten (Gruppe C). (B)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*

- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).

- Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
- Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☒ ja☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Es handelt sich um eine teil verblindete Studie. Der patientenberichtete Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand von Fragebögen offen erhoben. Dem Endpunkterheber war bekannt, ob Patienten eine PEG2a oder eine INF2b Behandlung erhielten. (B)

Nicht bekannt war, ob Patienten mit PEG2a-Behandlung zusätzlich RBV oder ein RBV-Plazebo erhielten. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Ausgewertet wurden die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für alle Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten und einen Nachfolge-Wert hatten (96% aller eingeschlossenen Patienten). (A)
In diesem Falle umfasst das alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. (B)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (B)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wird als niedrig bewertet.

Tabelle 6–63 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie JUMP-C

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

22 Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

23 Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: JUMP-C

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Pockros PJ, Jensen D, Tsai N, Taylor R, Ramji A, Cooper C, Dickson R, Tice A, Kulkarni R, Vierling JM, Lou Munson M, Chen YC, Najera I, Thommes J; JUMP-C Investigators. JUMP-C: a randomized trial of mericitabine plus pegylated interferon alpha-2a/ribavirin for 24 weeks in treatment-naïve HCV genotype 1/4 patients. Hepatology. 2013 Aug;58(2):514-23.	A
Clinicaltrials.gov: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01057667 , abgerufen am 21. November 2013.	B

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte Studie (A, B)

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:

Eine zentralisierte Randomisierung wurde mittels interactive voice response system (IVRS) durchgeführt. (A)

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:

Die zufällige Zuteilung erfolgte durch ein zentralisiertes interactive voice response system (IVRS). Die computer-generierte Randomisierungs-Liste wurde beim Sponsor aufbewahrt und war weder für das Studienpersonal noch für den Behandler zugänglich oder einsehbar. Patienten erhielten zur Aufrechterhaltung der Zuteilung entweder Mericitabin oder ein entsprechend identisches Placebo-Präparat.

In Woche 24 wurden die Behandler durch das IVRS darüber informiert, ob ein Patient weiter behandelt wird (eRVR nicht erreicht, bzw. Placebo erhalten) oder nicht (eRVR erreicht). (A)

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie. (A)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*

- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- ☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- ☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A)

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).

- Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
- Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☒ ja

☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: SVR**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Dies war eine doppel-blinde Studie.

Den Patienten und Behandlern waren die HCV RNA (inkl. SVR) Ergebnisse bis zum Ende der Studie nicht bekannt. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen zum primären Endpunkt (SVR) wurden anhand der Intent to Treat Population durchgeführt, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse**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

Generell waren die Endpunkterheber verblindet.

Allerdings wurde der Behandler in Woche 24 darüber informiert, ob ein Patient entsprechend der eRVR für weitere 24 Wochen behandelt werden soll oder nicht. Dem Behandler war also ein Teil der Patienten, die Mericitabin+PEG2a/RBV erhalten haben – nämlich jene mit einer eRVR (60,5%) – bekannt. Allerdings ging aus dem Rest der Patienten mit einem negativen eRVR Ergebnis nicht hervor, wer Mericitabin und wer Plazebo erhalten hatte.

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte also nur für einen Teil der Patienten (Plazebo + Mericitabin ohne eRVR) verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der

Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen zu unerwünschten Ereignissen wurden anhand der Safety Population durchgeführt, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation und einer post-Baseline Untersuchung hatten. Im vorliegenden Fall umfasst das alle Patienten der ITT-Population. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*

- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet.

Tabelle 6–64 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Kamal 2011

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

24 Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

25 Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: Kamal 2011

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Kamal SM, Ahmed A, Mahmoud S, Nabegh L, El Gohary I, Obadan I, Hafez T, Ghoraba D, Aziz AA, Metaoei M. Enhanced efficacy of pegylated interferon alpha-2a over pegylated interferon and ribavirin in chronic hepatitis C genotype 4A randomized trial and quality of life analysis. Liver Int. 2011;31(3):401-11.	A
Studienregister: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00502099 , aufgerufen am 25. November 2013	B

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte Studie (A, B)

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:

Zuteilung erfolgte zufällig anhand einer computergenerierten Liste in 4er Blöcken. (A)

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierte Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung erfolgte durch einen unabhängigen, verblindeten Koordinator, die die zufällige Zuteilung anhand einer computergenerierten Liste an den rekrutierenden Behandler übermittelte. (A)

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere

Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde als offene Studie konzipiert. Patienten waren nicht verblindet. (A)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde als offene Studie konzipiert. Behandler waren nicht verblindet. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden

muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A)

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- intransparenter Patientenfluss*
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☒ **ja**☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. (A)

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.
Allerdings vergleicht die Studie zwei Standardtherapien und ist somit nicht kontrolliert. Für das vorliegende Dossier werden die Ergebnisse aus beiden Armen deskriptiv präsentiert und den Ergebnissen aus Sofosbuvir-Studien gegenübergestellt. Eine Aussage zum Verzerrungspotenzial ist daher nicht möglich und in dem Zusammenhang nicht relevant.
Auf eine Darstellung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird verzichtet.

Tabelle 6–65 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Lagging 2008

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

26 Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

27 Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: Lagging 2008

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Lagging M, Langeland N, Pedersen C, Färkkilä M, Buhl MR, Mørch K, Dhillon AP, Alsiö A, Hellstrand K, Westin J, Norkrans G; NORDynamIC Study Group. Randomized comparison of 12 or 24 weeks of peginterferon alpha-2a and ribavirin in chronic hepatitis C virus genotype 2/3 infection. Hepatology. 2008 Jun;47(6):1837-45.	A
Studienregister: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00143000 , aufgerufen am 22. November 2012	B

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte Studie (A, B)

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:

Zuteilung erfolgte zufällig. (A)

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:

Die Studie wurde als offene Studie konzipiert. Alle Patienten erhielten die gleiche Behandlung in unterschiedlicher Dauer (12 Wochen versus 24 Wochen) (A)

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere

Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde als offene Studie konzipiert. Alle Patienten erhielten die gleiche Behandlung in unterschiedlicher Dauer (12 Wochen versus 24 Wochen) (A)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde als offene Studie konzipiert. Alle Patienten erhielten die gleiche Behandlung in unterschiedlicher Dauer (12 Wochen versus 24 Wochen) (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
Zulässige Gründe sind:
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.

- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☒ ja

☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. (A)

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: SVR

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden,

wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde als offene Studie konzipiert. Alle Patienten erhielten die gleiche Behandlung in unterschiedlicher Dauer (12 Wochen versus 24 Wochen).

Die Erhebung des Endpunktes SVR24 erfolgte nicht verdeckt. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen zum primären Endpunkt (SVR) wurden anhand der Intent to Treat Population durchgeführt, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse**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

Dies war offene Studie, die Erhebung des Endpunktes erfolgte nicht verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Analysen zu unerwünschten Ereignissen wurde die ITT heran gezogen, das heißt, alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der

Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet.

Tabelle 6–66 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Laguno 2004

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

28 Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

29 Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: Laguno 2004

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martínez E, Miquel R, Sánchez-Tapias JM, Bargallo X, García-Criado A, de Lazzari E, Larrousse M, León A, Loncá M, Milinkovic A, Gatell JM, Mallolas J. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. AIDS. 2004 Sep 3;18(13):F27-36.	A

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte Studie (A)

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:

Zuteilung erfolgte zufällig anhand einer computergenerierten Liste. (A)

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:

Die Studie wurde als offene Studie konzipiert.

Es erfolgte keine Verdeckung der Zuteilung. (A)

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere

Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde als offene Studie konzipiert. Patienten waren nicht verblindet. (A)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde als offene Studie konzipiert. Behandler waren nicht verblindet. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden

muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
 - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
 - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☒ **ja**☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. (A)

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet. Allerdings wurde die Studie in nur einem Zentrum durchgeführt, sodass systematische oder methodische Fehler des Zentrums nicht ausgeschlossen werden können und **unklar** ist, ob eine Verzerrung vorliegen könnte oder nicht.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: SVR

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden,

wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde als offene Studie konzipiert.

Die Erhebung des Endpunktes SVR24 erfolgte nicht verdeckt. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen zum primären Endpunkt (SVR) wurden anhand der Intent to Treat Population durchgeführt, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse**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

Dies war offene Studie, die Erhebung des Endpunktes erfolgte nicht verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für Analysen zu unerwünschten Ereignissen wurde die ITT heran gezogen, das heißt, alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der

Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet.

Tabelle 6–67 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Laguno 2009

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

30 Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

31 Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: Laguno 2009

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Laguno M, Cifuentes C, Murillas J, Veloso S, Larrousse M, Payeras A, Bonet L, Vidal F, Milinkovic A, Bassa A, Villalonga C, Pérez I, Tural C, Martínez-Rebollar M, Calvo M, Blanco JL, Martínez E, Sánchez-Tapias JM, Gatell JM, Mallolas J. Randomized trial comparing pegylated interferon alpha-2b versus pegylated interferon alpha-2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. Hepatology. 2009;49(1):22-31.	A

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte Studie (A)

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:

Zuteilung erfolgte zufällig anhand einer computergenerierten Liste mit zufälligen Zuteilungsnummern. (A)

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:

Die Studie wurde als offene Studie konzipiert.

Es erfolgte keine Verdeckung der Zuteilung. (A)

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere

Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde als offene Studie konzipiert. Patienten waren nicht verblindet. (A)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde als offene Studie konzipiert. Behandler waren nicht verblindet. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden

muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A)

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- intransparenter Patientenfluss*
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☒ **ja**☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. (A)

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.
Allerdings vergleicht die Studie zwei Standardtherapien und ist somit nicht kontrolliert. Für das vorliegende Dossier werden die Ergebnisse aus beiden Armen deskriptiv präsentiert und den Ergebnissen aus Sofosbuvir-Studien gegenübergestellt. Eine Aussage zum Verzerrungspotenzial ist daher nicht möglich und in dem Zusammenhang nicht relevant.
Auf eine Darstellung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird verzichtet.

Tabelle 6–68 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Mangia 2010

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

32 Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

33 Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: Mangia 2010

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Mangia A, Bandiera F, Montalto G, Mottola L, Piazzolla V, Minerva N, Pellicelli A, Ricci GL, Cela M, Carretta V, Scotto G, Bacca D, Annicchiarico B, Romano M, Russello M, Barbarini G, Agostinacchio E, Andriulli A. Individualized treatment with combination of Peg-interferon alpha 2b and ribavirin in patients infected with HCV genotype 3. J Hepatol. 2010 Dec;53(6):1000-5.	A
Studienregistereintrag: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01121705 , aufgerufen am 22. November 2012	B

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte Studie (A, B)

1. für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☒ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wird als randomisiert bezeichnet. Es fehlen Angaben zur Durchführung der Randomisierung.

Das Studiendesign sieht vor, dass alle Patienten die Standardtherapie aus PEG2b+RBV erhalten. Die Dauer dieser Therapie soll entweder 24 Wochen betragen (Gruppe A) oder entsprechend dem viralen Ansprechen in Woche 4 angepasst werden (Gruppe B: 12 bis 36 Wochen). (A)

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.
- ☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
 - Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierte Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
 - Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet
- ☒ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.
- ☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Publikation gibt keine Informationen zur Verdeckung der Gruppenzuteilung an. (A)

Der Studienregistereintrag weist die Studie als einfach verblindet (Investigator) aus. (B)

Allerdings bleibt unklar, wie ohne Einsatz eines Placebos die Zuteilung zu unterschiedlich langen Behandlungen, die sich zudem am virologischen Ansprechen der Patienten orientiert, verdeckt bleiben soll.

Es ist demzufolge von einer offenen Studie auszugehen, bei der alle Patienten die gleich Medikation erhielten und in Gruppe B entsprechend ihres virologischen Ansprechens in Woche 4 die Therapie auf 12 Wochen verkürzt oder auf 36 Wochen verlängert wurde.

Patienten sowie Behandler scheinen über die jeweilige Dauer der Therapie informiert gewesen zu sein, da Informationen über einen Einsatz von Placebo-

Präparaten oder anderen die Therapiedauer verschleiern Maßnahmen fehlen.

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten waren nicht verblindet. (A, B)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☒ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Im Studienregister ist die Studie als einfach verblindet (Investigator) beschrieben (B). Die Publikation macht dazu keine Angaben (A).

Es ist unklar, ob und wenn ja wie der Behandler verblindet war, zumal alle Patienten die gleich Behandlung über eine unterschiedlich lange Dauer erhielten, die sich nach dem virologischen Ansprechen in Woche 4 richtete (Gruppe B), bzw. auf 24 Wochen festgelegt war (Gruppe A).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
Zulässige Gründe sind:
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☒ ja

☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet. Allerdings ist unklar, ob und wenn ja wie die einfache Verdeckung des Behandlers erfolgte, die im Studienregister angegeben wurde.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: SVR

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung des Endpunktes SVR24 erfolgte nicht verdeckt. Obwohl nicht klar wird, ob und wenn ja, wie der Behandler verblindet gewesen sein könnte, so ist davon auszugehen, dass spätestens 24 Wochen nach Abschluss der Behandlung bei Erhebung des Endpunktes SVR keine Verblindung stattgefunden hat. Zumindest liegen dafür keine Informationen vor. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und

Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen zum primären Endpunkt (SVR) wurden anhand der Intent to Treat Population durchgeführt, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation erhalten haben. Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten wurden als *Non Responder* behandelt. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- ☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- ☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ☒ **ja**
- ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse**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

Die Erhebung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse erfolgte nicht verdeckt. Obwohl nicht klar wird, ob und wenn ja, wie der Behandler verblindet gewesen sein könnte, liegen keine Informationen vor, wie eine Verdeckung der Erhebung erfolgt wäre. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch,

insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurden anhand der Intent to Treat Population durchgeführt, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation erhalten haben. Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten wurden als *Non Responder* behandelt. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen

Endpunkt vor. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet.

Tabelle 6–69 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Manns 2011

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

34 Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

35 Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: Manns 2011

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Manns M, Zeuzem S, Sood A, Lurie Y, Cornberg M, Klinker H, Buggisch P, Rössle M, Hinrichsen H, Merican I, Ilan Y, Mauss S, Abu-Mouch S, Horban A, Müller TH, Welsch C, Chen R, Faruqi R, Pedicone LD, Wedemeyer H. Reduced dose and duration of peginterferon alfa-2b and weight-based ribavirin in patients with genotype 2 and 3 chronic hepatitis C. J Hepatol. 2011 Sep;55(3):554-63.	A
Studienregistereintrag: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00302081 , aufgerufen am 22. November 2012	B

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte Studie (A, B)

1. für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☒ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde mittels interactive voice response system durchgeführt. (A)

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:

Dies war eine offene Studie, es erfolgte keine Verdeckung der Zuteilung. (A, B)

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die war eine offene Studie, Patienten waren nicht verblindet. (A, B)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die war eine offene Studie, Behandler waren nicht verblindet. (A, B)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h.

vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive

Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
 - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
 - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☒ **ja**☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. (A)

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: SVR

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Dies war eine offene Studie, die Erhebung der Endpunkte war nicht verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen zum primären Endpunkt (SVR) wurden anhand der Intent to Treat Population durchgeführt, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse

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

Dies war eine offene Studie. Die Erhebung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse erfolgte nicht verdeckt. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurden anhand der Safety Population durchgeführt, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation erhalten haben und eine Untersuchung zur Sicherheit der Intervention hatten. Im vorliegenden Fall entspricht dies den Patienten der ITT Population. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- ☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- ☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ☒ **ja**
- ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende

Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet.

Tabelle 6–70 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Marcellin 2011

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

36 Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

37 Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: Marcellin 2011

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Marcellin P, Forns X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, Drenth JP, Serfaty L, De Backer K, Van Heeswijk R, Luo D, Picchio G, Beumont M. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2011 Feb;140(2):459-468.	A
Studienregister: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00528528 , aufgerufen am 25. November 2013	B

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte Studie (A, B)

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:

Zuteilung erfolgte zufällig anhand einer Randomisierungsliste in permutierten Blöcken unter der Aufsicht der Sponsors. (A)

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:

Dies war eine offene Studie, die Zuteilung erfolgte nicht verdeckt. (A)

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde als offene Studie konzipiert. Patienten waren nicht verblindet. (A)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde als offene Studie konzipiert. Behandler waren nicht verblindet. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h.

vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive

Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A)

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☒ **ja**☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. (A)

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

Allerdings vergleicht die Studie vier Therapiearme, in den Patienten jeweils eine Kombination aus Telaprevir in unterschiedlichen zeitlichen Abständen mit der Standardtherapie (PEG2a oder PEG2b + RBV) erhalten. Es gibt keine Kontrollgruppe.

Für das vorliegende Dossier werden die Ergebnisse aus allen Armen deskriptiv präsentiert und den Ergebnissen aus Sofosbuvir-Studien gegenübergestellt. Eine Aussage zum Verzerrungspotenzial ist daher nicht möglich und in dem Zusammenhang nicht relevant.

Auf eine Darstellung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird verzichtet.

Tabelle 6–71 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Nelson 2010

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

38 Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

39 Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: Nelson 2010

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Nelson DR, Benhamou Y, Chuang WL, Lawitz EJ, Rodriguez-Torres M, Flisiak R, Rasenack JW, Kryczka W, Lee CM, Bain VG, Pianko S, Patel K, Cronin PW, Pulkstenis E, Subramanian GM, McHutchison JG; ACHIEVE-2/3 Study Team. Albinterferon Alfa-2b was not inferior to pegylated interferon- α in a randomized trial of patients with chronic hepatitis C virus genotype 2 or 3. Gastroenterology. 2010;139(4):1267-76.	A
Clinicaltrials.gov: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00411385 , abgerufen am 21. November 2013.	B
EU Clinical Trials Register: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-002704-34/FR , abgerufen am 21. November 2013.	C
ICTRO Register der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/trial.aspx?trialid=EUCTR2006-002704-34-GB , abgerufen am 21. November 2013	D

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte Studie (A, B, C, D)

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:

Zuteilung erfolgte zufällig durch eine zentralisierte Randomisierung mittels Interactive Voice-Response System. (A)

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:

Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt, da es sich um eine offene Studie handelt, die zwei Dosierungen des länger wirkenden albINF (Applikation alle zwei Wochen) mit dem wöchentlich zu injizierenden PEG2a verglich. (A, B, C, D)

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, die zwei Dosierungen des länger wirkenden albINF (Applikation alle zwei Wochen) mit dem wöchentlich zu injizierenden PEG2a verglich. Die Patienten waren nicht verblindet. (A, B, C, D)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie, die zwei Dosierungen des länger wirkenden albINF (Applikation alle zwei Wochen) mit dem wöchentlich zu injizierenden PEG2a verglich. Die Patienten waren nicht verblindet. (A, B, C, D)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*

- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).

- Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
- Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☒ ja☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: SVR**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Dies war eine offene Studie. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte nicht verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen zum primären Endpunkt (SVR) wurden anhand der Intent to Treat Population durchgeführt, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A, B, C, D)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A, B, C, D)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse**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

Dies war offene Studie, die Erhebung des Endpunktes erfolgte nicht verblindet. Die Daten zur Sicherheit der Intervention wurden zusätzlich durch ein Data Monitoring Committee (DMC) beurteilt. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren

möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen zu unerwünschten Ereignissen wurden anhand der „As treated“ Population durchgeführt, die alle Patienten umfasste, welche die randomisierte Behandlung entsprechend erhalten haben, da ein zur PEG2a-Gruppe randomisierter Patient fälschlicherweise albINF900 erhalten hatte. Von diesem Patienten abgesehen entspricht die „As treated“ Population der ITT Population. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A, B, C, D)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A, B, C,D)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet.

Tabelle 6–72 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Osinusi 2013

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

40 Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

41 Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: Osinusi 2013

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ, Bon D, Heytens L, Nelson A, Sneller M, Kohli A, Barrett L, Proschan M, Herrmann E, Shivakumar B, Gu W, Kwan R, Teferi G, Talwani R, Silk R, Kotb C, Wroblewski S, Fishbein D, Dewar R, Highbarger H, Zhang X, Kleiner D, Wood BJ, Chavez J, Symonds WT, Subramanian M, McHutchison J, Polis MA, Fauci AS, Masur H, Kottitil S. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. JAMA. 2013 Aug 28;310(8):804-11.	A
Clinicaltrials.gov: http://clinicaltrials.gov/show/NCT1441180 , abgerufen am 21. November 2013.	B

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte Studie.

Part I der Studie (*proof of concept*) war nicht randomisiert. Patienten wurden sequenziell in die Studie eingeschlossen und entsprechend dem Protokoll behandelt.

In Part II der Studie erfolgte die Zuteilung der Patienten zu gleichen Teilen in zwei Gruppen aufgeteilt. (A, B)

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 die Randomisierung wurden 60 zufällige Nummern in 4er Blöcke unterteilt. Die höchsten Nummer eines Blockes wurde der gewichtsabhängigen Gruppe zugeordnet, die niedrigeren Nummern wurden der Low Dose Gruppe zugeordnet. (A)

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:

Dies war eine offene Studie. Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt. (A, B)

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine offene Studie, Patienten waren nicht verblindet. (A, B)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine offene Studie, Behandler waren nicht verblindet. (A, B)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*

- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A)

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).

- Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
- Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☒ ja☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: SVR**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Dies war eine offene Studie. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte nicht verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen zum primären Endpunkt (SVR) wurden anhand der Intent to Treat Population durchgeführt, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation erhalten haben. Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten wurden als Behandlungsversager betrachtet. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse**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

Dies war offene Studie, die Erhebung des Endpunktes erfolgte nicht verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurden anhand der Intent to Treat Population durchgeführt, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation erhalten haben. Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten wurden als Behandlungsversager betrachtet. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet.

Tabelle 6–73 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PROPEL

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

42 Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

43 Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: PROPEL

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Wedemeyer H, Jensen D, Herring R Jr, Ferenci P, Ma MM, Zeuzem S, Rodriguez-Torres M, Bzowej N, Pockros P, Vierling J, Ipe D, Munson ML, Chen YC, Najera I, Thommes J; PROPEL Investigators. PROPEL: a randomized trial of mericitabine plus peginterferon alpha-2a/ribavirin therapy in treatment-naïve HCV genotype 1/4 patients. Hepatology. 2013;58(2):524-37.	A
Studienregister: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00869661 , aufgerufen am 21. November 2013	B

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte Studie. (A, B)

1. für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☒ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine computergenerierte Zufallssequenz. Die Zuteilung wurde über ein interaktives Voice oder Web Response System an den Behandler weiter gegeben.

(A)

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierte Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine doppel-blinde Studie, bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung mit Boceprevir verblindet waren.

Die Randomisierungsliste war für das Studienpersonal nicht zugänglich. Patienten und Behandler waren über die Behandlungsdauer (24 bzw. 48 Wochen) und die 24 Wochen der Nachbeobachtung verblindet. (A)

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine doppel-blinde Studie. Die Patienten waren verblindet. (A, B)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine doppel-blinde Studie. Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. (A, B)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*

- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- ☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- ☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A)

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).

- Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
- Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☒ ja☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: SVR**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet.

Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen zum primären Endpunkt (SVR) wurden anhand der Intent to Treat Population durchgeführt, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse**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

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet.
Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren

möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Betrachtete wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten und eine anschließende Untersuchung zur Sicherheit absolviert haben. Das entspricht – bis auf einen Patienten in Gruppe A – der ITT Population. Für den Ausschluss dieses Patienten ist in der Population kein Grund angegeben. Allerdings liegt der Nichtberücksichtigungsanteil in dieser Gruppe damit bei 1/80 (1,25%) bzw. 1/408 (0,25%) in der Gesamtpopulation. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet. (A)

Tabelle 6–74 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Rodriguez 2012

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

44 Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

45 Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: Rodriguez 2012

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Rodriguez-Torres M, Slim J, Bhatti L, Sterling R, Sulkowski M, Hassanein T, Serrão R, Sola R, Bertasso A, Passe And S, Stancic S. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for HIV-HCV genotype 1 coinfectd patients: a randomized international trial. HIV Clin Trials. 2012 13(3):142-52.	A
Clinicaltrials.gov: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00353418 , abgerufen am 21. November 2013.	B
Weitere: http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=Nv18209 , abgerufen am 21. November 2013.	C

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte Studie (A, B, C)

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:

Eine computer-generierte List wurde beim Sponsor für das Studienpersonal nicht zugänglich aufbewahrt (A)

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:

Patienten der Referenzgruppe erhielten identisch aussehende Ribavirin-Plazebo Tabletten, um die Verdeckung der Zuteilung zu gewährleisten (C).

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere

Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie (A, B, C)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie (A, B, C)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden

muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A)

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- intransparenter Patientenfluss*
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☒ **ja**☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: SVR

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden,

wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Dies war eine doppel-blinde Studie. Die computer-generierte Randomisierungs-Liste wurde vom Sponsor für das Studienpersonal unzugänglich verwahrt. Weder Behandler/Endpunkterheber noch sonstige in die Durchführung der Studie involvierte Personen waren über die Randomisierung des jeweiligen Patienten informiert (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante

Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen zum primären Endpunkt (SVR) wurden anhand der Intent to Treat Population durchgeführt, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation erhalten haben.

Die ITT Population schloss Patienten, die nach Randomisierung keine Behandlung erhalten hatten (3/415) aus, nicht aber Patienten mit einer Protokollverletzung oder Lost-to-follow-up. (A, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A, C)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse

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

Dies war eine doppel-blinde Studie. Die computer-generierte Randomisierungs-Liste wurde vom Sponsor für das Studienpersonal unzugänglich verwahrt. Weder Behandler/Endpunkterheber noch sonstige in die Durchführung der Studie involvierte Personen waren über die Randomisierung des jeweiligen Patienten informiert (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen zu unerwünschten Ereignissen wurden anhand der Safety Population durchgeführt, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation und einen post-Baseline Untersuchung hatten. Im vorliegenden Fall umfasst das alle Patienten der ITT-Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A, C)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet.

Tabelle 6–75 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Rossignol 2009

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

46 Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

47 Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: Rossignol 2009

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Rossignol JF, Elfert A, El-Gohary Y, Keeffe EB. Improved virologic response in chronic hepatitis C genotype 4 treated with nitazoxanide, peginterferon, and ribavirin. Gastroenterology. 2009 Mar;136(3):856-62.	A
Clinicaltrials.gov: http://clinicaltrials.gov/show/NCT0421434 , abgerufen am 21. November 2013.	B

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte Studie. (A, B)

1. für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☒ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Zuteilungssequenz erfolgte anhand einer computergenerierte Liste, anhand derer nummerierte Pakete mit der Studienmedikation vorbereitet und an das Studienzentrum übergeben wurden. (A)

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** 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:

Dies war eine offene Studie. Die Behandler vergaben die bereits bepackten Studienmedikationen in nacheinander an den jeweils nächst eingeschlossenen Patienten. (A)

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine offene Studie, Patienten waren nicht verblindet. (A, B)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine offene Studie, Behandler waren nicht verblindet. (A, B)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
Zulässige Gründe sind:
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A)

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.

- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☒ ja

☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. (A)

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: SVR

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu

anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Dies war eine offene Studie. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte nicht verblindet. Allerdings waren die Mitarbeiter des Labors verblindet (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen zum primären Endpunkt (SVR) wurden anhand der Intent to Treat Population durchgeführt, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation erhalten haben. Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten wurden als Behandlungsversager betrachtet. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse**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

Dies war offene Studie, die Erhebung des Endpunktes erfolgte nicht verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☒ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Angaben zur Analyse der unerwünschten Ereignisse. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☒ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Informationen zur Analyse und den Ergebnissen der unerwünschten Ereignisse sind nicht umfassend und wenig detailliert. Es wird sich auf die Darstellung einiger weniger Informationen beschränkt. Eine Einschätzung zur Berichterstattung ist daher nicht abschließend möglich. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet. Allerdings sind die Informationen zur Analyse und den Ergebnissen der unerwünschten Ereignisse eher spärlich, nicht umfassend und wenig detailliert. Es wird sich auf die Darstellung einiger weniger Informationen beschränkt. (A)

Tabelle 6–76 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Scotto 2008

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

48 Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

49 Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: Scotto 2008

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Scotto G, Fazio V, Fornabaio C, Tartaglia A, Di Tullio R, Saracino A, Angarano G. Peg-interferon alpha-2a versus Peg-interferon alpha-2b in nonresponders with HCV active chronic hepatitis: a pilot study. J Interferon Cytokine Res. 2008;28(10):623-9.	A

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte Studie. (A)

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:

Zufällige Zurodnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen anhand einer vorher festgelegten numerischen Randomisierung. (A)

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:

Dies war eine offene Studie. Die Zuteilung erfolgte nicht verblindet. (A)

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine offene Studie, Patienten waren nicht verblindet. (A)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine offene Studie, Behandler waren nicht verblindet. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h.

vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive

Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A)

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
 - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
 - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☒ **ja**☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. (A)

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: SVR

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden,

wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Dies war eine offene Studie. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte nicht verblindet. (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☒ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen zum primären Endpunkt (SVR) wurden anhand der Intent to Treat Population durchgeführt. Allerdings fehlen Angaben zur Definition der ITT und zum Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse**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

Dies war offene Studie, die Erhebung des Endpunktes erfolgte nicht verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☒ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es fehlen Angaben zur Analysepopulation. Die Population der Patienten, die für die unerwünschten Ereignisse herangezogen werden wurde weder definiert noch angegeben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. Allerdings fehlen Angaben zur betrachteten Population. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet. Allerdings fehlen Angaben zur betrachteten Population. Es werden keine Informationen zur Analyse und den Ergebnissen der unerwünschten Ereignisse dargestellt, die analysierte Population weder definiert noch präsentiert. Daher ist nicht zweifelsfrei klar, welches Patientenkollektiv eigentlich betrachtet wird. Eine Verzerrung kann daher nicht ausgeschlossen werden und bleibt auf Basis der verfügbarer Informationen **unklar**. (A)

Tabelle 6–77 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SPRINT-1

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

50 Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

51 Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: SPRINT-1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, Davis MN, Galati JS, Gordon SC, Ravendhran N, Rossaro L, Anderson FH, Jacobson IM, Rubin R, Koury K, Pedicone LD, Brass CA, Chaudhri E, Albrecht JK; SPRINT-1 investigators. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. Lancet. 2010 Aug 28;376(9742):705-16.	A
Studienregister: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00423670 , aufgerufen am 21. November 2013	B

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte Studie. (A, B)

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:

Zufällige Zurodnung der Patienten zu den Behandlungsgruppen anhand eines computergenerierten Codes. Diese Liste wurde an ein externes Randomisierungszentrum gegeben, welches die Patientennummer und zugeordnete Behandlung für jeden Patienten an das Behandlungszentrum übermittelte. (A)

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ☐ **ja:** 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:

Dies war eine offene Studie. Die Zuteilung erfolgte nicht verblindet. (A, B)

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine offene Studie, Patienten waren nicht verblindet. (A)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine offene Studie, Behandler waren nicht verblindet. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
Zulässige Gründe sind:
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A)

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.

- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☒ ja

☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. (A)

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: SVR

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu

anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Dies war eine offene Studie. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte nicht verblindet. (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen zum primären Endpunkt (SVR) wurden anhand der Intent to Treat Population durchgeführt. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse**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

Dies war offene Studie, die Erhebung des Endpunktes erfolgte nicht verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse der unerwünschten Ereignisse wurde die ITT Population zugrundegelegt, die alle Patienten einschloss, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der

Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet. (A)

Tabelle 6–78 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SPRINT-2

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

52 Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

53 Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: SPRINT-2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Scotto G, Fazio V, Fornabaio C, Tartaglia A, Di Tullio R, Saracino A, Angarano G. Peg-interferon alpha-2a versus Peg-interferon alpha-2b in nonresponders with HCV active chronic hepatitis: a pilot study. J Interferon Cytokine Res. 2008;28(10):623-9.	A
Studienregister: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00705432 , aufgerufen am 21. November 2013	B
Weitere: MSD SHARP & DOHME GmbH. Boceprevir Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 A. Stand: 29.08.2011.	C

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte Studie. (A, B, C)

1. für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☒ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine computergenerierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet. (A, C)

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:

Dies war eine doppel-blinde Studie, bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung mit Boceprevir verblindet waren.

Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet. Die Teilnehmer erhielten Placebo- oder Boceprevir-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven voice response system (IVRS) zugeordnet wurde.

Die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch die Verwendung eines identisch aussehenden Placebo-Präparates gewährleistet.
(A, C)

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern**Patient**

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine doppel-blinde Studie. Die Patienten waren verblindet. (A, B, C)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine doppel-blinde Studie. Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. (A, B, C)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*

- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A, C)

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:

- Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. *alpha spending approach* nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
- Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
- Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt.

Es waren keine Interimsanalysen geplant. Ein Komitee zur Daten Sicherheit (*Data Review Advisory Board*) analysierte laufend die Sicherheits- und Wirksamkeits-Daten während der Laufzeit der Studie. Die Studie wurde wie geplant durchgeführt. (A, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: SVR**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet.

Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung mit Boceprevir verblindet waren. Die Teilnehmer erhielten Plazebo- oder Boceprevir-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven voice response system (IVRS) zugeordnet wurde. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet. (A, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass

diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen zum primären Endpunkt (SVR) wurden anhand der Intent to Treat Population durchgeführt, welche die Lead-In Phase abgeschlossen und im Anschluss daran mindestens eine Dosis der Studienbehandlung (Boceprevir oder Plazebo) erhalten haben. Patienten mit fehlenden HCV RNA Werten werden als *Non Responder* behandelt. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- ☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- ☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ☒ **ja**
- ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- ☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse

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

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet.

Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung mit Boceprevir verblindet waren.

Die Teilnehmer erhielten Placebo- oder Boceprevir-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven voice response system (IVRS) zugeordnet wurde. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet. (A, B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten

entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse zu unerwünschten Ereignissen wurde für jeden Teil der Studie separat durchgeführt. Betrachtete wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet. (A)

Tabelle 6–79 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Sulkowski 2013a

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

54 Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

55 Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: Sulkowski 2013a

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Sulkowski M, Pol S, Mallolas J, Fainboim H, Cooper C, Slim J, Rivero A, Mak C, Thompson S, Howe AY, Wenning L, Sklar P, Wahl J, Greaves W; P05411 study investigators. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. Lancet Infect Dis. 2013 Jul;13(7):597-605.	A
Studienregister: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00959699 , aufgreufen am 21. November 2013	B

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte Studie. (A, B)

1. für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☒ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgt durch einen computergenerierten Zufallscod, der durch vom Sponsor zur Verfügung gestellt wurde. (A)

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:

Dies war eine doppel-blinde Studie, bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung mit Boceprevir verblindet waren.

Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet. Die Teilnehmer erhielten Placebo- oder Boceprevir-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven voice response system (IVRS) zugeordnet wurde.

Die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch die Verwendung eines identisch aussehenden Placebo-Präparates gewährleistet.

(A)

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern**Patient**

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine doppel-blinde Studie. Die Patienten waren verblindet. (A, B)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine doppel-blinde Studie. Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. (A, B)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*

- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A)

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:

- Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
- Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
- Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☒ ja

☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt.

Die Studie wurde wie geplant durchgeführt. (A)

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden

relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: SVR

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet.

Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung mit Boceprevir verblindet waren. Die Teilnehmer erhielten Placebo- oder Boceprevir-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem *interaktiven voice response system* (IVRS) zugeordnet wurde. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet. (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen

Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen zum primären Endpunkt (SVR) wurden anhand der Intent to Treat Population durchgeführt, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung (Boceprevir oder Plazebo) erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die

Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse

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

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet.

Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung mit Boceprevir verblindet waren. Die Teilnehmer erhielten Plazebo- oder Boceprevir-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven voice response system (IVRS) zugeordnet wurde. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr

genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse zu unerwünschten Ereignissen wurde für die ITT Population durchgeführt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet. (A)

Tabelle 6–80 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Sulkowski 2013b

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

56 Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

57 Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: Sulkowski 2013b

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, Bsharat M, Mahnke L, Rockstroh JK, Gharakhanian S, McCallister S, Henshaw J, Girard PM, Adiwijaya B, Garg V, Rubin RA, Adda N, Soriano V. Combination therapy with telaprevir for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in patients with HIV: a randomized trial. Ann Intern Med. 2013;159(2):86-96.	A
Studienregister: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00983853 , aufgreifen am 21. November 2013	B

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte Studie. (A, B)

1. für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☒ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung erfolgte durch ein interaktives Web Response System übermittelt. (A)

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:

Dies war eine doppel-blinde Studie, bei der der Sponsor, die Untersucher, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung mit Boceprevir verblindet waren.

Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor. Die Gruppenzuordnung wurde verblindet über ein interaktives Web Response System übermittelt.

Die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch die Verwendung eines identisch aussehenden Placebo-Präparates gewährleistet.

(A)

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine doppel-blinde Studie. Die Patienten waren verblindet. (A, B)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine doppel-blinde Studie. Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. (A, B)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*

- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- ☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- ☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A)

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*

- Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
- Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
- Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☒ ja☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt.
(A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: SVR**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen zum primären Endpunkt (SVR) wurden anhand der Intent to Treat Population durchgeführt, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung (Telaprevir oder Plazebo) erhalten haben. Patienten mit fehlenden HCV RNA Werten werden als *Non Responder* behandelt. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse**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

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse zu unerwünschten Ereignissen wurden alle Patienten betrachtet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet. (A)

Tabelle 6–81 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Zeuzem 2005

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

58 Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

59 Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: Zeuzem 2005

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation: Zeuzem S, Pawlotsky JM, Lukasiewicz E, von Wagner M, Goulis I, Lurie Y, Gianfranco E, Vrolijk JM, Esteban JI, Hezode C, Lagging M, Negro F, Soulier A, Verheij-Hart E, Hansen B, Tal R, Ferrari C, Schalm SW, Neumann AU; DITTO-HCV Study Group. International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. J Hepatol. 2005;43(2):250-7.	A

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomisierte Studie. (A)

1. für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☒ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist als randomisiert beschrieben, Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz innerhalb einer Response-Gruppe zu den unterschiedlichen Behandlungsregime fehlen jedoch. (A)

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2. für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierte Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☒ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine offene Studie. Die Zuteilung erfolgte nicht verblindet. (A)

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere

Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine offene Studie, Patienten waren nicht verblindet. (A)

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dies war eine offene Studie, Behandler waren nicht verblindet. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden

muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A)

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- intransparenter Patientenfluss*
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☒ **ja**☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der krankheitsbedingten Ausgangssituation und demographischen Charakteristika. Der Patientenfluss ist transparent dargestellt. (A)

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential der Studie wird hinsichtlich der endpunktübergreifenden Aspekte als niedrig bewertet.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: SVR

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden,

wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☒ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Dies war eine offene Studie. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte nicht verblindet. (A).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☒ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Analysen zum primären Endpunkt (SVR) wurden anhand der Intent to Treat Population durchgeführt. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung für diesen Endpunkt vor. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt SVR wird als niedrig bewertet.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse**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

Dies war offene Studie, die Erhebung des Endpunktes erfolgte nicht verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☒ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse der unerwünschten Ereignisse wurden alle Patienten einbezogen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (ITT). (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. (A)

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren für diesen Endpunkt vor. Allerdings fehlen Angaben zur betrachteten Population. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der

Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird als niedrig bewertet. (A)
