

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Elbasvir/Grazoprevir (ZEPATIER®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 4 A

*Chronische Hepatitis C (CHC) bei Jugendlichen und
Kindern ab 12 Jahren (Gewicht mind. 30 kg)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis.....	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	10
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	11
4.2 Methodik	14
4.2.1 Fragestellung	14
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	15
4.2.3 Informationsbeschaffung	17
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	17
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	17
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	18
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	20
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	20
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	21
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	23
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	23
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	23
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	27
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	28
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	29
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	30
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	32
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	32
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	32
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	32
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	34
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	35
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	36
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	38
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	40
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	41
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	41
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	45

4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	48
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	48
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	48
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	48
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	49
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	49
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	49
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	52
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	52
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	52
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	52
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	52
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	53
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	53
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	55
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	55
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	55
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	55
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	56
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	57
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	57
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	57
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	59
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	59
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	64
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	64
4.3.2.3.3.1	Dauerhaftes virologisches Ansprechen – weitere Untersuchungen	65
4.3.2.3.3.2	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen	66
4.3.2.3.3.3	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	69
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	69
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	69
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	69
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	70
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	71
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	71
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	71
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	71

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	72
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten.....	72
4.6 Referenzliste.....	75
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	81
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	85
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	87
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	89
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	124
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	134

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien	16
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	33
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	34
Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	36
Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	39
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	44
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4 -15 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	47
Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	47
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	49
Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	50
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	50
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	50
Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	51

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	53
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	53
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	54
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	54
Tabelle 4-26: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-27: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-28: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-29: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-30: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-31: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-34: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	64
Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts Dauerhaftes virologisches Ansprechen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Dauerhaftes virologisches Ansprechen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-40: Übersicht der eingeschlossenen Studie MK-5172-079.....	69
Tabelle 4-41: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	71
Tabelle 4-42 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MK-5172-079	125

Tabelle 4-43 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MK-5172-079.....	135
---	-----

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	35
Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	45
Abbildung 4-3 (Anhang): Flowchart zur Studie MK-5172-079	133

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
ASaT	All-Subjects-As-Treated
AST	Aspartat-Aminotransferase
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CHC	Chronische Hepatitis C
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DAA	Direct Acting Antiviral Substance (Direkt-wirkende antivirale Substanzen)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EBR	Elbasvir
EBR/GZR	Elbasvir/Grazoprevir
EC	Erweiterte Alterskohorte
eDMC	Data Monitoring Committee
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLE/PIB	Glecaprevir/Pibrentasvir
GZR	Grazoprevir
HCV	Hepatitis C-Virus
HCC	Hepatocellular Carcinoma (Hepatozelluläres Karzinom)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICH	International Conference of Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IFN	Interferon
ITT	Intention-To-Treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

kg	Kilogramm
LDV/SOF	Ledipasvir/Sofosbuvir
MC	Mini-Alterskohorte
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
M=F	Missing=Failure
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MSD	MSD Sharp & Dohme GmbH
MTC	Mixed Treatment Comparison
OATP	Organic anion transporting polypeptide
PK	Pharmakokinetik
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SOF/VEL	Sofosbuvir/Velpatasvir
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	Sustained Virological Response (Dauerhaftes virologisches Ansprechen)
SVR12	SVR 12 Wochen nach Therapieende
SVR24	SVR 24 Wochen nach Therapieende
TRD=F	Treatment-Related Discontinuation=Failure
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) in der Indikation chronische Hepatitis C (CHC) der Genotypen 1 oder 4 bei Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).

Datenquellen

Primär erfolgten bibliographische Literaturrecherchen und Suchen in Studienregistern mit dem Ziel, randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) mit der zu beurteilenden Kombination EBR/GZR bei CHC in der Zielpopulation zu identifizieren. Es wurde keine bewertungsrelevante RCT im vorliegenden Anwendungsgebiet gefunden. Die Erteilung der Zulassungserweiterung für EBR/GZR auf Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg stützt sich auf Daten der nicht-randomisierten, nicht vergleichenden, offenen, multizentrischen, klinischen Phase IIb-Studie MK-5172-079. Die Ergebnisse dieser zulassungsbegründenden Studie werden im vorliegenden Dossier vollständig im Abschnitt zu weiteren Untersuchungen präsentiert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Studien mussten Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit CHC eingeschlossen haben. EBR/GZR musste gemäß Fachinformation verabreicht worden sein. Die Studien mussten mindestens eine Dauer von 12 Wochen aufweisen und mindesten einen patientenrelevanten Endpunkt berichten.

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

In diesem Dossier werden ausschließlich die Ergebnisse der nicht-randomisierten, nicht kontrollierten Studie MK-5172-079 dargestellt. Entsprechend den Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) entfällt die zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Studien- und Endpunktebene. Für Ergebnisse zu Endpunkten, die anhand objektiver Kriterien festgelegt und frei von subjektiven Einflüssen beurteilbar sind, kann das Verzerrungspotenzial trotz des nicht-randomisierten und nicht kontrollierten Studiendesigns als niedrig angesehen werden.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die nicht-randomisierte, nicht vergleichende, offene, multizentrische, klinische Phase-IIb-Studie MK-5172-079 untersuchte EBR/GZR bei pädiatrischen Patienten zwischen 3 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C der Genotypen 1 oder 4. Im Rahmen dieses Dokuments zur Zulassungserweiterung auf Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg wird lediglich die Kohorte mit Kindern und Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren dargestellt.

Die Patienten erhielten 12 Wochen einmal täglich eine Tablette der Fixdosiskombination von 50 mg EBR/100 mg GRZ und wurden anschließend 24 Wochen nachbeobachtet. Primärer Endpunkt war die Pharmakokinetik (PK) von EBR/GZR. Sekundäre Endpunkte waren das dauerhafte virologische Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende (SVR12) und die Sicherheit. Das dauerhafte virologische Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende (SVR24) war ein exploratorischer Endpunkt.

Es wurden 22 Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren eingeschlossen. Das mediane Alter betrug 13,5 Jahre, das Geschlechterverhältnis war ausgeglichen, 95,5 % waren weiß und 36,4 % therapieerfahren. 21 der 22 Patienten hatten eine CHC des Genotyps 1 (16 Patienten mit Genotyp 1a, 5 Patienten mit Genotyp 1b). Ein Patient hatte eine CHC des Genotyps 4. Bei etwa der Hälfte der Patienten (45,5 %) wurde eine Ausgangsviruslast von > 800.000 IE/ml gemessen. Eine Zirrhose lag bei keinem Patienten vor.

Ergebnisse

Alle 22 Patienten zwischen 12 und < 18 Jahren erreichten sowohl eine SVR12 als auch eine SVR24. Das virologische Ansprechen erfolgte sehr schnell. Bereits zu Behandlungswoche 4 war bei 95,5 % der Patienten die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze; zu Behandlungswoche 12 hatten alle 22 Patienten ein virologisches Ansprechen.

18 Patienten (81,8 %) berichteten mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE). Keiner der Patienten berichtete ein schweres unerwünschtes Ereignis, brach die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab oder verstarb. Ein Patient wurde mit einer Handfraktur in die Notaufnahme eingewiesen, was als schwerwiegendes Ereignis eingeordnet, aber vom Prüfarzt als nicht therapiebedingt bewertet wurde. Unerwünschte Ereignisse waren am häufigsten den SOC-Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (11 Patienten, 50,0 %), Erkrankungen des Nervensystems (9 Patienten, 40,9 %) und Infektionen und parasitären Erkrankungen (8 Patienten, 36,4 %) zuzuordnen. Das häufigste UE (Preferred Terms, PT) war Kopfschmerzen, welches bei 8 Patienten (36,4 %) auftrat.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Zulassungserweiterung für EBR/GZR auf Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg stützt sich auf Daten der nicht-randomisierten, nicht vergleichenden, offenen, multizentrischen, klinischen Phase-IIb-Studie MK-5172-079. In dieser Studie wurden Heilungsraten von 100 % erreicht: Alle 22 Patienten mit CHC im Alter von 12 bis < 18 Jahren erreichten sowohl eine SVR12 als auch eine SVR24. Es traten keine SUE auf, kein Patient verstarb oder brach die Studie wegen eines UE ab.

Veröffentlichte Daten zeigen, dass die im vorliegenden Anwendungsgebiet als zVT anzusehenden Therapien Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF), Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) und Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB) ebenfalls eine virologische Wirksamkeit von über 95 % bei guter Verträglichkeit aufweisen. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass sich hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen EBR/GZR und der zVT keine wesentlichen Unterschiede für die betrachtete Patientenpopulation ergeben. Aufgrund des nicht

vergleichenden Studiendesigns der hier präsentierten Studie MK-5172-079 lässt sich jedoch für EBR/GZR zur Behandlung von Jugendlichen und Kindern im Alter von 12 bis < 18 Jahren **kein Zusatznutzen** gegenüber der zVT ableiten.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass EBR/GZR für Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit CHC der Genotypen 1 oder 4 eine hochwirksame und sehr gut verträgliche Therapieoption darstellt.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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 erstmalige Zulassung von EBR/GZR durch die Europäische Kommission erfolgte am 22. Juli 2016 für die Behandlung der CHC bei Erwachsenen. Gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel wurde die pädiatrische Studie MK-5172-079 durchgeführt (1). Anhand der Ergebnisse dieser Studie erfolgte am 22. Oktober 2021 die Erweiterung der Zulassung von EBR/GZR auf Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg. Die klinische Phase-IIb-Studie wird in diesem Dossier präsentiert.

Fragestellung:

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens der Wirkstoffkombination EBR/GZR in der Indikation der CHC der Genotypen 1 oder 4 bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg im Vergleich zur zVT.

Patientenpopulation:

Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um die Indikationserweiterung von EBR/GZR für die Behandlung der CHC bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg (2). Die Patientenpopulation umfasst Patienten mit bzw. ohne kompensierte Zirrhose und ist auf Patienten mit CHC der Genotypen 1 und 4 beschränkt. In die pädiatrische Zulassungsstudie - eine nicht-randomisierte, offene Studie - wurden behandlungsnaive oder behandlingserfahrene pädiatrische Patienten eingeschlossen, darunter 22 Patienten im Alter zwischen 12 und < 18 Jahren mit einer CHC der Genotypen 1 oder 4 mit oder ohne kompensierte Zirrhose.

Intervention:

Die zu bewertende Intervention ist die Wirkstoffkombination EBR/GZR, die gemäß Zulassung für Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit CHC der Genotypen 1 oder 4 in einer Dosierung von 50 mg/100 mg über einen Behandlungszeitraum von 12 Wochen einmal täglich oral eingenommen wird (2).

Vergleichstherapie:

ZVT sind interferonfreie Kombinationen direkt-wirkender, antiviraler Substanzen (DAA) zur Behandlung der CHC, die zugelassen sind für die Altersgruppe zwischen 12 und < 18 Jahren:

- Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) oder
- Sofosbuvir/Velpatasvir (SOF/VEL) oder
- Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB).

Die Dosierung und Behandlungsdauer der zVT soll den deutschen Fachinformationen entsprechen (3–5).

Endpunkte:

Es werden Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte, Dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende (SVR12) und 24 Wochen nach Therapieende (SVR24) sowie UE betrachtet.

Studientypen:

Sofern möglich, werden der Nutzenbewertung RCT zugrunde gelegt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in

einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Das betrachtete Anwendungsgebiet umfasst Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit CHC. Die Dosierung und Behandlungsdauer von EBR/GZR soll der Fachinformation entsprechen (2). Es werden nur RCT eingeschlossen, die patientenrelevante Endpunkte untersuchen und für die eine Vollpublikation bzw. ein Studienbericht verfügbar sind.

In Tabelle 4-1 wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um zur Beantwortung der unter Abschnitt 4.2.1 angeführten Fragestellung geeignete Studien zu identifizieren.

Tabelle 4-1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit CHC	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Elbasvir 50 mg/Grazoprevir 100 mg Behandlungsdauer gemäß Fachinformation	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	keine Einschränkung	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen	Nicht E4
E5 Studiendauer	mindestens 12 Wochen	Nicht E5
E6 Studientyp	randomisierte, kontrollierte Studien	Nicht E6

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E7 Publikationstyp	Vollpublikation bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7
CHC: Chronische Hepatitis C; kg: Kilogramm; LDV/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir; mg: Milligramm; SOF/VEL: Sofosbuvir/Velpatasvir; GLE/PIB: Glecaprevir/Pibrentasvir		

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Bibliografische Literaturrecherche für randomisiert kontrollierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE, sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ über die Suchoberfläche Ovid. Die jeweilige Datenbank-adaptierte Suchstrategie wurde in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp „RCT“ wurde für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet (6). Die Suchstrategie in den Cochrane-Datenbanken weist hinsichtlich des Studientyps keine Einschränkung auf. Es wurden zudem keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen. Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde auf der Website des G-BA (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) durchgeführt, sofern RCT bei der bibliografischen Literatur- und Studienregistersuche identifiziert wurden. Dabei wurde nach Nutzenbewertungen entsprechend der (frühen) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V gesucht.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

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

Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der Studienregisterrecherche

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

In diesem Dossier werden ausschließlich die Ergebnisse der nicht-randomisierten, nicht kontrollierten Studie MK-5172-079 dargestellt. Entsprechend den Vorgaben des G-BA entfällt die zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Studien- und Endpunktebene. Für Ergebnisse zu Endpunkten, die anhand objektiver Kriterien festgelegt und frei von subjektiven Einflüssen beurteilbar sind, kann das Verzerrungspotenzial trotz des nicht-randomisierten und nicht kontrollierten Studiendesigns als niedrig angesehen werden. Weitere Erläuterungen zu endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekten werden im Bewertungsbogen in Anhang 4-F dargestellt.

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)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen und in Abschnitt 4.3.2.3 (Weitere Untersuchungen) beschriebenen, nicht-randomisierten, nicht kontrollierten Studie erfolgte anhand des TREND Statements (Item 1 bis 22) (7). Als Informationsquelle wurden die beiden Studienberichte, das Studienprotokoll mit zwei Amendments und der statistische Analyseplan mit Ergänzung herangezogen. Der Patientenfluss gemäß Flow-Chart und die ausführliche Darstellung nach TREND ist Anhang 4-E zu entnehmen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ 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.

⁴ 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.

Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

Für die in der Nutzenbewertung betrachtete Studie, wird die von der Zulassungserweiterung abgedeckte Population der Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit CHC anhand der folgenden demografischen Merkmale und krankheitsspezifischen Charakteristika beschrieben:

Demografie

- Alter
- Geschlecht
- Abstammung
- Ethnie

Krankheitsspezifische Charakteristika

- HCV Genotyp
- Vorbehandlung (therapienaiv, therapieerfahren)
- Fibrostatus
- Ausgangsviruslast

Patientenrelevanz der Endpunkte

Der Nutzen eines Arzneimittels ist gemäß Verfahrensordnung des G-BA, 5. Kapitel, 1. Abschnitt, § 3 „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (8). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf den Patienten beziehen

und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen. In diesem Zusammenhang wird als patientenrelevant verstanden „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ (9).

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

Endpunktkategorien	Endpunkte
Mortalität	• Gesamtmortalität (erfasst als unerwünschtes Ereignis)
Morbidität	• SVR12 • SVR24 • Ergänzende Morbiditätsendpunkte ○ Virologisches Ansprechen zu Behandlungswoche 4 ○ Virologisches Ansprechen zu Behandlungswoche 12
Nebenwirkungen	• Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ○ Unerwünschte Ereignisse gesamt ○ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ○ Schwere unerwünschte Ereignisse ○ Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT) ○ Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)^a ○ Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^b ○ Schwere unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)^b • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse^c
a: Die bei mindestens 10 % der Patienten aufgetreten sind b: Die bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten sind c: Bei den im Protokoll definierten unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse handelt es sich um die klinischen Ereignisse „Überdosierung“, sowie die Erhöhung der Laborparameter Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) über einen definierten Schwellenwert. Diese Ereignisse sind nicht unmittelbar patientenrelevant und werden daher nicht dargestellt PT: Preferred Terms; SOC: Systemorganklasse; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen	

Dauerhaftes virologisches Ansprechen

Das primäre Ziel einer HCV-Therapie ist laut deutscher und europäischer Leitlinie die Elimination des HCV, womit eine Senkung der mit der Infektion assoziierten Morbidität und Mortalität einhergeht (10, 11). Das übliche Maß für die dauerhafte Elimination des Virus ist die fehlende Nachweisbarkeit von Virus-RNA im Blut nach Therapieende - es wird von einem dauerhaften virologischen Ansprechen 12 oder 24 Wochen nach Therapieende (SVR12 bzw. SVR24) gesprochen. Während in früheren Studien die SVR24 als maßgeblich angesehen wurde, wird mittlerweile auch die SVR12 zur Einschätzung des Behandlungserfolgs als aussagekräftig und hinreichend valide angesehen und auch von der Food and Drug

Administration (FDA) als primärer Studienendpunkt empfohlen (12, 13). Die SVR ist assoziiert mit einer Reduktion der infektionsbedingten Spätfolgen und damit der Morbidität und Mortalität (14). Entsprechend wird die SVR von der EMA wie auch von der FDA als primärer Endpunkt in Zulassungsstudien akzeptiert (12, 15).

Aus diesem Grund ist die SVR als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen. Auch der G-BA hat bereits in früheren Nutzenbewertungen die SVR als patientenrelevanten Endpunkt anerkannt (16–20).

Unerwünschte Ereignisse

Im vorliegenden Dossier werden betrachtet:

- Anzahl und Anteil der Patienten mit einem unerwünschten, schweren bzw. schwerwiegenden unerwünschten Ereignis
- Anzahl und Anteil der Patienten, die die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen haben
- Anzahl und Anteil der Patienten, die aufgrund eines unerwünschten Ereignisses verstorben sind

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da es zu einer Verringerung der Therapieadhärenz und damit der therapeutischen Wirksamkeit führen kann. Weiterhin können unerwünschte Ereignisse die Lebensqualität und die Leistungsfähigkeit der Patienten beeinträchtigen. Sowohl der G-BA als auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erkennen unerwünschte Ereignisse als patientenrelevanten Endpunkt an (9, 8).

Verwendete statistische Methodik

Das virologische Ansprechen wird zu Behandlungswoche 4 und 12 sowie 12 Wochen (SVR12) und 24 Wochen (SVR24) nach Therapieende bewertet. Für die Sicherheitsanalyse werden alle Ereignisse während der Behandlung sowie innerhalb der ersten 14 Tage der Nachbeobachtungszeit erfasst.

Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte basiert auf den Daten aller eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben (Full-Analysis-Set (FAS)-Population). Die Analyse der Sicherheitsendpunkte basiert auf den Daten aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen haben (All-Subjects-As-Treated (ASaT)-Population). Die Ergebnisse wurden nach Alterskohorten (12 bis < 18 Jahre, 7 bis < 12 Jahre, 3 bis < 7 Jahre) dargestellt. In dem vorliegenden Nutzendossier wird die Alterskohorte der 12 bis < 18-jährigen Patienten mit einer CHC betrachtet.

In der Studie MK-5172-079 ist bedingt durch das Studiendesign kein Vergleich der Wirksamkeit (Dauerhaftes virologisches Ansprechen) möglich. Daher erfolgt die Darstellung

der Ergebnisse für die Endpunkte SVR12 und SVR24 lediglich deskriptiv über die Anzahl und den Anteil an Patienten mit einem Ereignis. Zusätzlich wird ein 95 %-Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson für den Anteil an Patienten mit Ereignis angegeben (21). Fehlende Werte für den Endpunkt SVR wurden mithilfe unterschiedlicher Ansätze berücksichtigt:

- Typ 1 Intermittent Missing
- Typ 2 Treatment-Related Discontinuation=Failure (TRD=F) Ansatz (falls ein Zusammenhang zur Studienmedikation vorlag)
- Typ 3 Missing=Failure-(M=F)-Ansatz (falls kein Zusammenhang mit der Studienmedikation vorlag)

Die Darstellung der unerwünschten Ereignisse erfolgt ebenfalls deskriptiv über die Anzahl und den Anteil an Patienten, bei denen ein Ereignis auftrat.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen 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.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p -Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), 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.

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

⁶ 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.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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.

Nicht zutreffend.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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 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. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie

die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Subgruppenanalysen zur Identifizierung potenzieller Effektmodifikatoren können mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufdecken. Aufgrund des nicht-vergleichenden Designs der Studie MK-5172-079 sind Interaktionstests nicht durchführbar. Zudem sind Subgruppenanalysen bei kleinen Stichproben von geringer Aussagekraft. Bei der Studienpopulation von lediglich 22 Patienten kann keine valide Interpretation der Ergebnisse erfolgen, weshalb auf Subgruppenanalysen verzichtet wird.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz 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 ist¹².

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

¹³ 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.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

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)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Nicht zutreffend					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-2 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Tabelle 4-2: 20. September 2021.

Es liegen keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel EBR/GZR vor, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets der CHC bei Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg durchgeführt wurden.

Auch konnten keine RCT durch die bibliografische Literaturrecherche (Abschnitt 4.3.1.1.2), die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken (Abschnitt 4.3.1.1.3) oder auf der Internetseite des G-BA (Abschnitt 4.3.1.1.4) identifiziert werden.

Die Darstellung der einarmigen Zulassungsstudie erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3 (Weitere Untersuchungen).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche wurde am 20. September 2021 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt.

Diese erzielte insgesamt 429 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 160) wurden die verbleibenden 269 Publikationen gemäß den Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstracts wurden 258 Publikationen als nicht themenrelevant klassifiziert und ausgeschlossen.

Von den verbleibenden 11 Publikationen ergab die Selektion der Studien für Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit CHC keinen Treffer (Abbildung 4-1).

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

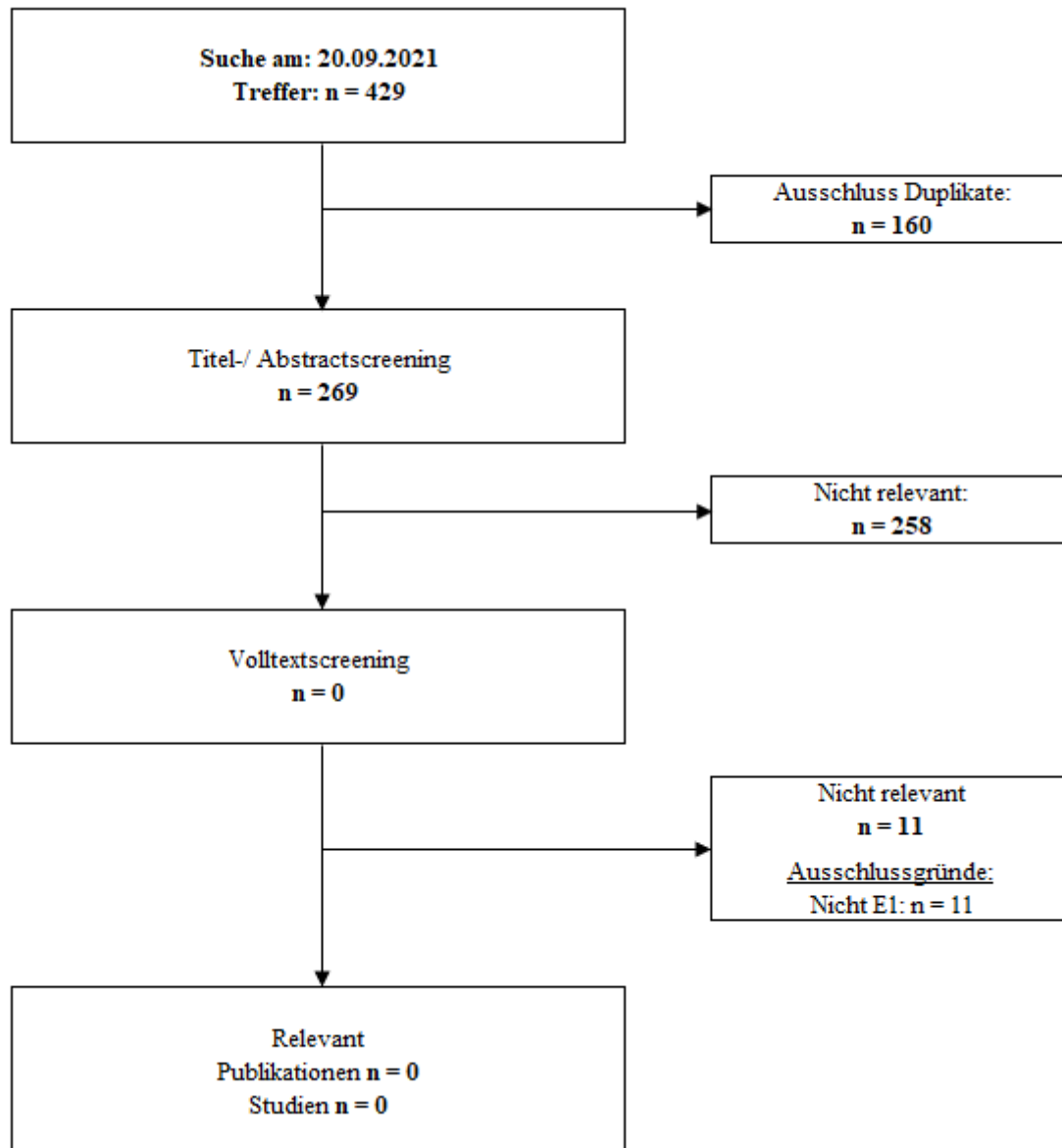


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank 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 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Die Suche erfolgte am 20. September 2021 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern. Die insgesamt 230 identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 auf ihre Relevanz bewertet.

Es konnte keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur Behandlung Jugendlicher und Kinder ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit CHC identifiziert werden.

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

Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse				

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

Stand der Tabelle 4-4: 20. September 2021.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert 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.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA entfällt, da anderweitig keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zur Behandlung Jugendlicher und Kinder ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit CHC identifiziert wurden.

Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Tabelle 4-5: 20. September 2021.

4.3.1.1.5 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, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

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

Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA						

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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend						

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach

Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

¹⁶ unbesetzt

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4 -15 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
Nicht zutreffend						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-16 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
Nicht zutreffend						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

Die Erteilung der Zulassungserweiterung für EBR/GZR auf Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg stützt sich auf Daten der nicht-randomisierten, nicht vergleichenden, offenen, multizentrischen klinischen Phase-IIb-Studie MK-5172-079. Aufgrund des nicht vergleichenden Studiendesigns wird die Studie jedoch nicht zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens herangezogen. Die Ergebnisse der Studie werden dennoch aus Transparenzgründen in diesem Abschnitt präsentiert. Auf eine Recherche nach Studien zu weiteren Untersuchungen im Anwendungsgebiet wird verzichtet.

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-26: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ^b ggf. Datenschnitt	Therapiearme
MK-5172-079 ^a	ja	ja	abgeschlossen	36 Wochen Data cut-off: 10. April 2020 20. August 2020	Alterskohorte I: Alter: 12 bis < 18 Jahre 12 Wochen Behandlung 50 mg EBR/100 mg GZR Alterskohorte II: Alter: 7 bis < 12 Jahre 12 Wochen Behandlung 30 mg EBR/60 mg GZR Alterskohorte III: Alter: 3 bis < 7 Jahre 12 Wochen Behandlung Unterteilt in: Mini Kohorte < 20 kg: 15 mg EBR/30 mg GZR Mini Kohorte ≥ 20 kg: 15 mg EBR/50 mg GZR Erweiterte Kohorte: 25 mg EBR/50 mg GZR
a: Die Alterskohorte I der Zulassungsstudie MK-5172-079 umfasst die für dieses Dossier relevante Population der Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg b: Die Studiendauer von 36 Wochen umfasst eine 12-wöchige Behandlungsdauer sowie eine Nachbeobachtungszeit von 24 Wochen c: Entspricht dem Datenbankschluss für den ersten bzw. finalen Studienbericht. Der erste Studienbericht enthält Ergebnisse zum primären Endpunkt (PK-Daten), zur SVR12 und zur Sicherheit bis Woche 12 der Nachbeobachtung. Der zweite Studienbericht enthält Ergebnisse zur SVR24 und zur Sicherheit über die gesamte Behandlung und Nachbeobachtungszeit EBR: Elbasvir; GT: Genotyp; GZR: Grazoprevir; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; PK: Pharmakokinetik; SVR12/24: Dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende Quellen: (22, 23)					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-26 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Tabelle 4-26: 17. September 2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-26 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-28: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-28 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-29: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-29 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-30: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
MK-5172-079	ja	ja	nein	ja (22, 23)	ja (24–28)	nein
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-31: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MK-5172-079 ^a	Phase-IIb, offen, nicht-randomisiert, multizentrisch	Patienten zwischen 12 und < 18 Jahren mit CHC der GT-1 oder GT-4, therapienaiv oder therapieerfahren, mit oder ohne kompensierte Zirrhose	50 mg EBR/ 100 mg GZR (n = 22)	Behandlung: 12 Wochen Nachbeobachtungszeit: 24 Wochen Data cut-off ^b : 10. April 2020 20. August 2020	Deutschland (7) Polen (7) Schweden (0) ^c USA (8) 01. Februar 2018 – 23. Juli 2020	Primärer Endpunkt: Week 4 AUC ₀₋₂₄ , C _{max} , C _{trough} , CL/F Sekundäre Endpunkte: SVR12, Unerwünschte Ereignisse Patientenrelevanter explorativer Endpunkt: SVR24
a: Die Studie umfasst drei Alterskohorten (12 bis < 18 Jahre; 7 bis < 12 Jahre; 3 bis < 7 Jahre). In dieser Tabelle sowie fortfolgend wird ausschließlich die für das betrachtete Anwendungsgebiet relevante Alterskohorte I (Jugendliche und Kinder zwischen 12 und < 18 Jahren) dargestellt b: Entspricht dem Datenbankschluss für den ersten bzw. finalen Studienbericht. Der erste Studienbericht enthält Ergebnisse zum primären Endpunkt (PK-Daten), zur SVR12 und zur Sicherheit bis Woche 12 der Nachbeobachtung. Der zweite Studienbericht enthält Ergebnisse zur SVR24 und zur Sicherheit über die gesamte Behandlung und Nachbeobachtungszeit c: Es wurden Patienten gescrönt, aber nicht randomisiert Week 4 AUC₀₋₂₄: Area under the time-concentration curve über 24 Stunden nach Dosiserhalt zu Woche 4; CHC: Chronische Hepatitis C; CL/F: scheinbare Clearance/Bioavailability; C_{max}: maximale beobachtete Wirkstoffkonzentration; C_{trough}: Wirkstoffkonzentration unmittelbar vor der nächsten Dosis; EBR: Elbasvir; GT: Genotyp; GZR: Grazoprevir; mg: Milligramm; n: Patientenzahl; PK: Pharmakokinetik; SVR12/24: Dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende; USA: United States of America						

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run- in-Phase etc.
MK-5172-079	50 mg EBR/100 mg GZR, einmal täglich, oral, 12 Wochen	Patienten waren therapienaiv (GT-1 oder 4) oder mit IFN/Peg-IFN mit/ohne RBV (GT-1) vorbehandelt. Nicht-erlaubte Begleittherapien während der Behandlungsphase und 14 Tage danach umfassten hepatotoxische Arzneimittel, pflanzliche Ergänzungsmitteln, starke und moderate CYP3A/P-gp-Induktoren, OATP-Inhibitoren, weitere HCV-Arzneimittel, HIV-Arzneimittel, Statine, andere Prüfpräparate und systemische Kortikosteroide. Zudem war bei den ersten sieben Patienten jeder Altersgruppe die Einnahme von starken CYP3A-Inhibitoren und Methadon nicht erlaubt.
EBR: Elbasvir; GT: Genotyp; GZR: Grazoprevir; mg: Milligramm; HIV: Human Immunodeficiency Virus; IFN: Interferon; OATP: Organic anion transporting polypeptide, Peg-IFN: Pegyliertes Interferon; RBV: Ribavirin		

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MK-5172-079 Gruppe	12- bis < 18-Jährige (N = 22)
Geschlecht, n (%)	
Männlich	11 (50,0)
Weiblich	11 (50,0)
Alter (Jahre), n (%)	
MW (StD)	14,1 (1,9)
Median (Min; Max)	13,5 (12; 17)
Abstammung, n (%)	
Mehrere ^a	1 (4,5)
Weiß	21 (95,5)
Ethnie, n (%)	
Hispanisch oder latino	3 (13,6)
Nicht-hispanisch oder -latino	19 (86,4)
HCV Genotyp, n (%)	
1a	16 (72,7)
1b	5 (22,7)
4a	0 (0,0)
4d	1 (4,5)

Studie MK-5172-079 Gruppe	12- bis < 18-Jährige (N = 22)
Vorbehandlung, n (%)	
Therapienaiv	14 (63,6)
Therapieerfahren	8 (36,4)
Fibrosestatus, n (%)	
F0 bis F2 ^b	12 (54,5)
Keine Zirrhose	10 (45,5)
Ausgangsviruslast, n (%)	
≤ 800.000 IE/ml	12 (54,5)
> 800.000 IE/ml	10 (45,5)
a: Hawaiianisch oder Pazifikinsulaner, weiß b: Einteilung nach METAVIR CHC: Chronische Hepatitis C; HCV: Hepatitis C-Virus; IE/ml: Internationale Unit pro Milliliter; Max: Maximum; METAVIR: Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten; StD: Standardabweichung	

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Die Studie MK-5172-079 ist eine nicht-randomisierte, nicht vergleichende, offene, multizentrische, klinische Phase-IIb-Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von EBR/GZR bei pädiatrischen Patienten zwischen 3 und < 18 Jahren mit chronischer Hepatitis C der Genotypen 1 oder 4. Die Studie besteht aus drei Alterskohorten (12 bis < 18 Jahre; 7 bis < 12 Jahre; 3 bis < 7 Jahre). Im Rahmen dieses Dokuments zur Zulassungserweiterung auf Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg wird lediglich die Kohorte mit Jugendlichen zwischen 12 und < 18 Jahren dargestellt. Über eine Behandlungsdauer von 12 Wochen erhielten die Patienten einmal täglich eine Tablette der Fixdosiskombination von 50 mg EBR/100 mg GRZ. Sie wurden 24 Wochen lang nachbeobachtet. Zur Überwachung der Sicherheit führte ein unabhängiges, externes Data Monitoring Committee (eDMC) in regelmäßigen Abständen

Sicherheitsanalysen durch. Primärer Endpunkt der Studie war die Pharmakokinetik von EBR/GZR. Untersuchungen erfolgten zu Tag 1 und Woche 8 sowie eine eingehende Untersuchung zu Woche 4 der Behandlung. Die SVR12 sowie die Bewertung der Sicherheit waren die sekundären Endpunkte; die SVR24 ein exploratorischer Endpunkt. SVR12 bzw. SVR24 sind definiert als dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 Wochen bzw. 24 Wochen nach Therapieende. Der erste Studienbericht enthält Ergebnisse zum primären Endpunkt (PK-Daten), zur SVR12 und zur Sicherheit bis Woche 12 der Nachbeobachtung (22). Ergebnisse zur SVR24 und zur Sicherheit über die gesamte Behandlung und Nachbeobachtungszeit sind im finalen Studienbericht dargestellt (23). Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Ergebnisse der Sicherheitsdaten aus dem finalen Studienbericht herangezogen.

Es wurden 22 Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren eingeschlossen. Das mediane Alter in dieser Altersgruppe lag bei 13,5 Jahren, das Geschlechterverhältnis war ausgeglichen. Mit 95,5 % waren die meisten Patienten weiß sowie nicht-hispanisch oder nicht-latino (86,4 %). Ein Drittel der Patienten (36,4 %) waren therapieerfahren. 21 der 22 Patienten hatten eine CHC des Genotyps 1, davon 16 Patienten mit Genotyp 1a und 5 Patienten mit Genotyp 1b. Ein Patient hatte eine CHC des Genotyps 4. Bei etwa der Hälfte der Patienten (45,5 %) wurde eine Ausgangsviruslast von > 800.000 IE/ml gemessen. Eine Zirrhose lag bei keinem der Patienten vor.

Die Studienpopulationen der herangezogenen Studie ist für die Patientenpopulationen in Deutschland repräsentativ. Für eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen die vergleichbare Geschlechterverteilung sowie die ähnliche Verteilung der HCV Genotypen bei Jugendlichen der betrachteten Altersgruppe (11, 29). Die Studie wurde in Europa und den USA und damit überwiegend an Kaukasiern durchgeführt, was ebenfalls die Übertragbarkeit der dargestellten Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext unterstreicht. Die Bestimmung der HCV-RNA im Blut der Patienten erfolgte in der Studie so, wie es auch im klinischen Alltag gehandhabt wird (10, 11, 15).

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 4-34: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
MK-5172-079	Nicht zutreffend ^a	Nicht zutreffend ^a	Nein	Nein	Ja	Ja	hoch ^a
a: Nicht-randomisierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie MK-5172-079 handelt es sich um eine nicht-randomisierte, nicht kontrollierte Studie. Eine Beurteilung der adäquaten Erzeugung einer Randomisierungssequenz sowie der Verdeckung der Gruppenzuteilung entfällt. Aufgrund des offenen Studiendesigns waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Laut Dossievorlage gelten die Ergebnisse solcher Studien aufgrund des Studiendesigns generell als hoch verzerrt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität ^a	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) ^b	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
MK-5172-079	ja	ja	nein	ja
a: Wird unter Unerwünschte Ereignisse angeführt				
b: 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende; Das Virologische Ansprechen zu Behandlungswoche 4 und Behandlungswoche 12 wird ergänzend angeführt				
SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen				

4.3.2.3.1 Dauerhaftes virologisches Ansprechen – 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 4-36: Operationalisierung des Endpunkts Dauerhaftes virologisches Ansprechen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
MK-5172-079	Ein dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) liegt vor, wenn 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze des angewendeten Tests liegt (COBAS® AmpliPrep®/COBAS® TaqMan®-HCV-Test v2.0; LLOQ: 15 IE/ml). Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dossiers erfolgt als Anzahl und Anteil der Patienten, bei denen 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende die HCV-RNA unter der Nachweisgrenze liegt (SVR12 bzw. SVR24) und unter Angabe des 95 %-Konfidenzintervalls nach Clopper-Pearson. Fehlende Werte wurden nach dem Intermittent Missing-, Treatment-Related Discontinuation=Failure (TRD=F)- und Missing=Failure-(M=F)-Ansatz ersetzt. Bei Patienten, für die die HCV-RNA-Messung fehlte, wurde angenommen, dass keine SVR vorlag. Die Analyse der SVR basiert auf den Daten der FAS-Population. Das virologische Ansprechen zu Behandlungswoche 4 bzw. zu Behandlungswoche 12 wird ergänzend angeführt. Die Messung zu Behandlungswoche 4 erfolgt im Rahmen der a priori definierten Messung der Pharmakokinetik (Primäre Endpunkte); die Messung des virologischen Ansprechens zu Behandlungswoche 12 erfolgt zum Abschluss der 12-wöchigen Behandlungsphase.
FAS: Full-Analysis-Set; HCV: Hepatitis C-Virus; IE/ml: Internationale Einheit pro Milliliter; LLOQ: Untere Quantifizierungsgrenze; M=F: Missing=Failure; RNA: Ribonukleinsäure; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen; TRD=F: Treatment-Related Discontinuation = Failure	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Da ausschließlich eine nicht-randomisierte Studie in der vorliegenden Nutzenbewertung verfügbar ist und somit ein erhöhtes Verzerrungspotential auf Studienebene vorhanden ist, ist eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht zielführend. Auf entsprechende Angaben im Anhang 4-F wird ebenfalls verzichtet. Unabhängig davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossene Studie auf Studienebene bewertet, um sicherzustellen, dass keine relevante Verzerrung vorliegt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2).

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Dauerhaftes virologisches Ansprechen - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MK-5172-079 Endpunkt	12- bis <18-Jährige (N = 22)
SVR12 n (%) [95 %-KI] ^a	22 (100,0) [84,6; 100,0]
SVR24 n (%) [95 %-KI] ^a	22 (100,0) [84,6; 100,0]
Virologisches Ansprechen zu Behandlungswoche 4 n (%) [95 %-KI] ^a	21 (95,5) [77,2; 99,9]
Virologisches Ansprechen zu Behandlungswoche 12 n (%) [95 %-KI] ^a	22 (100,0) [84,6; 100,0]
a: Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson für den Anteil an Patienten mit Ereignis (21) EBR/GZR: Elbasvir/Grazoprevir; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten; n: Patienten mit Ereignis; SVR: Dauerhaftes virologisches Ansprechen	

Alle 22 Patienten zwischen 12 und < 18 Jahren erreichten sowohl zu Woche 12 als auch zu Woche 24 nach Therapieende eine SVR. Das virologische Ansprechen erfolgte sehr schnell. Bereits zu Behandlungswoche 4 war bei 95,5 % der Patienten die HCV-RNA im Plasma unter der Nachweisgrenze; zu Behandlungswoche 12 hatten schließlich alle 22 Patienten ein virologisches Ansprechen.

Wie bereits in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 näher ausgeführt, lässt die grundsätzliche Übereinstimmung der Studienpopulation der Studie MK-5172-079 mit der Patientenpopulation der betrachteten Altersgruppe in Deutschland auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext schließen.

4.3.2.3.3.2 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
MK-5172-079	Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen wurde vom Patienten oder ggf. durch einen Betreuer, Stellvertreter oder den gesetzlichen Vertreter des Patienten berichtet. Es wurden alle unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung bis 14 Tage nach der letzten

Studie	Operationalisierung
	Dosis aufrufen, berichtet^{a,b}. Folgende Kategorien unerwünschter Ereignisse wurden betrachtet: • Gesamtrate unerwünschter Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse • Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses • Tod • Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) bzw. Preferred Terms (PT) gemäß dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), die bei mindestens 10 % der Patienten aufgetreten sind • Schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) bzw. Preferred Terms (PT) gemäß dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), die bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten sind Die Analyse der unerwünschten Ereignisse basiert auf den Daten der ASaT-Population. Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation sind Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 12 Jahren. Die Ergebnisse werden für diese Alterskohorte dargestellt. Die Operationalisierung innerhalb des vorliegenden Dokuments erfolgt als Anzahl und Anteil der Patienten, bei denen im Laufe der Studie mindestens ein unerwünschtes Ereignis der o. g. Kategorien aufgetreten ist.
	a: Unerwünschte Ereignisse, die nach diesem Zeitraum berichtet wurden, wurden nicht aus der Analyse entfernt b: Therapiebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mussten jederzeit berichtet werden ASaT: All-Subjects-as-Treated; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse nach MedDRA

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Da ausschließlich eine nicht-randomisierte Studie in der vorliegenden Nutzenbewertung verfügbar ist und somit ein erhöhtes Verzerrungspotential auf Studienebene vorhanden ist, ist eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht zielführend. Auf entsprechende Angaben im Anhang 4-F wird ebenfalls verzichtet. Unabhängig davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossene Studie auf Studienebene bewertet, um sicherzustellen, dass keine relevante Verzerrung vorliegt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2).

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MK-5172-079	12- bis <18-Jährige
Endpunkt	(N = 22)
Gesamtrate UE, n (%)	18 (81,8)
Schwerwiegende UE, n (%)	1 (4,5)
Schwere UE, n (%)	0 (0,0)
Therapieabbruch aufgrund eines UE, n (%)	0 (0,0)
Tod, n (%)	0 (0,0)
UE nach SOC und PT, n (%)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (50,0)
Oberbauchschmerzen	3 (13,6)
Übelkeit	4 (18,2)
Erbrechen	3 (13,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (27,3)
Fieber	3 (13,6)
Erkrankungen des Immunsystems	3 (13,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (36,4)
Nasopharyngitis	4 (18,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (22,7)
Erkrankungen des Nervensystems	9 (40,9)
Schwindelgefühl	3 (13,6)
Kopfschmerzen	8 (36,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (18,2)
CHC: Chronische Hepatitis C; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten; n: Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Bei insgesamt 18 Patienten (81,8 %) trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Keiner der Patienten berichtete ein schweres unerwünschtes Ereignis, brach die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab oder verstarb. Damit liegt die Mortalität bei 0 %. Ein Patient wurde mit einer Handfraktur in die Notaufnahme eingewiesen. Dies wird als schwerwiegendes Ereignis eingeordnet, aber vom Prüfarzt als nicht therapiebedingt bewertet. Unerwünschte Ereignisse waren am häufigsten den Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (11 Patienten, 50,0 %), Erkrankungen des Nervensystems (9 Patienten, 40,9 %) und Infektionen und parasitären Erkrankungen (8 Patienten, 36,4 %) zuzuordnen. Das häufigste unerwünschte Ereignis waren Kopfschmerzen, welche bei 8 Patienten (36,4 %) auftraten.

Bei einem Patienten wurde die Studienmedikation einmalig zu hoch gegeben, dies hatte kein unerwünschtes Ereignis zur Folge. Per Protokoll-Definition handelt es sich hierbei um ein Ereignis von klinischem Interesse, welches als nicht unmittelbar patientenrelevant einzustufen ist.

Wie bereits in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 näher ausgeführt, lässt die grundsätzliche Übereinstimmung der Studienpopulationen der Studie MK-5172-079 mit der Patientenpopulation der betrachteten Altersgruppe in Deutschland auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext schließen.

4.3.2.3.3 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Wie in Abschnitt 4.2.5.5 angeführt, sind Subgruppenanalysen bei kleinen Stichproben von geringer Aussagekraft. Bei der Studienpopulation von lediglich 22 Patienten kann keine valide Interpretation der Ergebnisse erfolgen, weshalb auf Subgruppenanalysen verzichtet wird. Zudem verlieren die präspezifizierten Subgruppenanalysen für die Wirksamkeit angesichts der SVR von 100 % ihre Notwendigkeit.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-40: Übersicht der eingeschlossenen Studie MK-5172-079

Studie	Titel	Datenquelle
MK-5172-079	A Phase 2b Clinical Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of the Combination Regimen of Elbasvir (EBR)/Grazoprevir (GZR) in Participants Aged 3 to less than 18 Years with Chronic Hepatitis C Infection	Studienberichte (22, 23) Studienregistereinträge (26, 27, 24, 25, 28)
EBR: Elbasvir; GZR: Grazoprevir		

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.

Nicht zutreffend.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Erteilung der Zulassungserweiterung für EBR/GZR auf Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg stützt sich auf Daten der nicht-randomisierten, nicht vergleichenden, offene multizentrischen, klinischen Phase-IIb-Studie MK-5172-079. In dieser Studie wurden Heilungsraten von 100 % erreicht: Alle 22 Patienten mit CHC im Alter von 12 bis < 18 Jahren erreichten sowohl eine SVR12 als auch eine SVR24. Es traten keine SUE auf, kein Patient verstarb oder brach die Studie wegen UE ab.

Veröffentlichte Daten zeigen, dass die im vorliegenden Anwendungsgebiet als zVT anzusehenden Therapien LDV/SOF, GLE/PIB und SOF/VEL ebenfalls eine virologische Wirksamkeit von über 95 % bei guter Verträglichkeit aufweisen (5, 30, 31). Es kann daher davon ausgegangen werden, dass sich hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen EBR/GZR und der zVT keine wesentlichen Unterschiede für die betrachtete

Patientenpopulation ergeben. Aufgrund des nicht vergleichenden Studiendesigns der hier präsentierten Studie MK-5172-079 lässt sich jedoch für EBR/GZR zur Behandlung von Jugendlichen und Kindern im Alter von 12 bis < 18 Jahren **kein Zusatznutzen** gegenüber der zVT ableiten.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass EBR/GZR für Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 30 kg mit CHC der Genotypen 1 oder 4 eine hoch wirksame und sehr gut verträgliche Therapieoption bietet.

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 4-41: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Nicht zutreffend.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende 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 2006¹⁹) 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 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ 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.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Ziel der Therapie der CHC ist die dauerhafte Eliminierung des HCV, bezeichnet SVR, welches als Heilung der Erkrankung angesehen werden kann. Die SVR gilt als Surrogat für die Heilung von der durch die CHC bedingten Mortalität und Morbidität. Dazu zählen Folgekomplikationen wie die Leberfibrose und Leberzirrhose bis hin zum hepatozellulären Karzinom (HCC). Durch das Erreichen einer SVR wird die Wahrscheinlichkeit für diese Folgekomplikationen verringert.

Ein Surrogat wird nach der ICH (International Conference of Harmonisation)-Leitlinie E9 als eine Variable definiert, die auf indirekte Zielgrößen zurückgreift, wenn eine direkte Bewertung für den Patienten relevanter Endpunkte, wie z. B. Mortalität oder Morbidität, nicht messbar ist: „A variable that provides an indirect measurement of effect in situations where direct measurement of clinical effect is not feasible or practical” (32). In der Praxis hängt die Aussagekraft eines Surrogatendpunkts von folgenden drei Faktoren ab (32, 33):

1. Der biologisch plausiblen Beziehung zwischen klinischem Endpunkt und Surrogatendpunkt.
2. Der Darlegung der prognostischen Aussagekraft des Surrogatendpunkts für den klinischen Endpunkt in epidemiologischen Studien, d. h. ob in epidemiologischen Studien gezeigt werden konnte, dass eine Veränderung des Surrogatendpunkts eine entsprechende Veränderung des klinisch relevanten Endpunkts impliziert.
3. Dem Nachweis der Ableitbarkeit des Behandlungseffekts vom Surrogatendpunkt aus klinischen Studien, d. h. ob Ergebnisse aus RCT eine gleichgerichtete Veränderung des klinischen Endpunkts bei therapiebedingter Veränderung des Surrogatendpunkts zeigen.

Das Methodenpapier des IQWiGs bezeichnet einen Surrogatendpunkt als Ersatz für einen patientenrelevanten Endpunkt und führt weiterhin aus, dass ein valider Surrogatendpunkt durchaus in der frühen Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann (9). Dies trifft zu, wenn Surrogatendpunkte innerhalb der definierten Population und Intervention mittels statistischer Methoden ausreichend validiert wurden. Ein Surrogat wird als valide angesehen, wenn der Effekt auf den Surrogatendpunkt den Effekt auf den klinisch relevanten Endpunkt ausreichend widerspiegelt.

Ein großer Vorteil von Surrogatendpunkten besteht darin, dass Aussagen zum Nutzen wesentlich eher getroffen werden können, da die Erhebung von z. B. Mortalitätsdaten wesentlich länger dauert.

Eine unbehandelte CHC kann aufgrund der auftretenden Folgekomplikationen bis zum Tod führen. Da der natürliche Verlauf der CHC sehr variabel ist, ist eine individuelle Prognose für die Dauer bis zur Entwicklung einer Leberzirrhose oder auch eines HCC nur sehr eingeschränkt möglich. Die SVR - definiert als fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende - gilt mit breitem Konsens als das zentrale Therapieziel bei der Behandlung der CHC. Die Verwendung der SVR als primären Endpunkt in Studien zur CHC wird von den Zulassungsbehörden FDA und EMA bestätigt und auch von deutschen bzw. europäischen Leitlinien empfohlen (10–12, 15). Das Erreichen einer SVR ist gleichzusetzen mit der Elimination des Virus und damit einer Heilung der Erkrankung, was die Wahrscheinlichkeit für Folgekomplikationen verringert (34–38). Somit besteht eine nachweisbare Korrelation zwischen dem Auftreten von Folgekomplikationen und einer nachweisbaren HCV-RNA.

Die Patientenrelevanz der SVR wurde in zahlreichen Publikationen bestätigt:

- Das Erreichen einer SVR ist mit einer dauerhaften Viruselimination gleichzusetzen und geht somit deutlich mit einem reduzierten Mortalitätsrisiko unabhängig vom Genotyp einher. Patienten, die eine SVR erreichen, haben im Vergleich zu Patienten ohne SVR eine reduzierte Mortalität (39–46, 14).
- Die SVR geht mit einem niedrigeren Risiko für die Entwicklung von hepatozellulären Folgekomplikationen wie Leberfibrose/-zirrhose, HCC oder Lebertransplantation einher (14, 40, 43, 47, 48).
- Die SVR reduziert die Wahrscheinlichkeit einer klinischen Dekompensation der Leberzirrhose (14, 42).

Eine formale Validierung des Surrogatendpunkts SVR liegt nicht vor. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft wies im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung von Boceprevir darauf hin, dass eine Validierung im Rahmen von prospektiven, kontrollierten Studien ethisch nicht vertretbar sei (49).

In den Tragenden Gründen des G-BA zu den Nutzenbewertungen von Boceprevir und Telaprevir wurde die SVR erstmals vom G-BA als patientenrelevant eingestuft (20, 19). Der Zusatznutzen wird als grundsätzlich quantifizierbar gewertet. Der G-BA vertritt seitdem bis hin zu den jüngsten Beschlüssen zur Therapie der CHC die Ansicht, dass die SVR ein patientenrelevanter Endpunkt ist (16–18). Auch das IQWiG erkennt die SVR als ausreichend valides Surrogat an (50).

Aufgrund der vorliegenden Evidenz und der positiven Bewertung der SVR seitens IQWiG und G-BA entscheidet sich MSD Sharp & Dohme GmbH (MSD) im vorliegenden Dossier für eine Darstellung der SVR als patientenrelevanten Endpunkt.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Europäischen Union (EU) 2006. Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. Verfügbar unter: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1901&from=DE>, abgerufen am: 29.09.2021.
2. MSD Sharp & Dohme GmbH 2021. Fachinformation ZEPATIER®: Stand Oktober 2021. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 11.11.2021.
3. AbbVie 2021. Fachinformation Maviret®: Stand Juni 2021. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 04.10.2021.
4. GILEAD Sciences GmbH (Gilead) 2021. Fachinformation Harvoni®: Stand: August 2021. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 04.10.2021.
5. GILEAD Sciences GmbH (Gilead) 2021. Fachinformation Epclusa®: Stand: Juli 2021. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 04.10.2021.
6. Wong SS-L, Wilczynski NL, Haynes RB 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE*. Journal of the Medical Library Association; 94(4):451–5.
7. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N 2004. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Public Health; 94(3):361–6.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: Stand: 28. August 2021. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de>

ba.de/downloads/62-492-2597/VerfO_2021-07-15_iK-2021-08-28.pdf, abgerufen am: 29.09.2021.

9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. Allgemeine Methoden. Version 6.0 vom 05.11.2020. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=180500, abgerufen am: 07.05.2021.
10. European Association for the Study of the Liver 2020. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series☆. Journal of Hepatology; 73(5):1170–218.
11. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neumann UP, Schirmacher P, Schmidt H et al. 2018. S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) - Infektion". Z Gastroenterol; 56(7):756–838.
12. FDA 2017. Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Drugs for Treatment Guidance for Industry: Stand: November 2017. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/chronic-hepatitis-c-virus-infection-developing-direct-acting-antiviral-drugs-treatment-guidance>, abgerufen am: 29.09.2021.
13. Chen J, Florian J, Carter W, Fleischer RD, Hammerstrom TS, Jadhav PR et al. 2013. Earlier sustained virologic response end points for regulatory approval and dose selection of hepatitis C therapies. Gastroenterology; 144(7):1450-1455.
14. Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS 2010. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. Clin Gastroenterol Hepatol; 8(3):280-8, 288.e1.
15. European Medicines Agency (EMA) 2016. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical evaluation of direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis. Draft. EMEA/CHMP/EWP/30039/2008 Rev 1. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-evaluation-direct-acting-antivirals-treatment-chronic-hepatitis_en.pdf, abgerufen am: 29.09.2021.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre): Vom 21. Januar 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7235/2021-01-21_AM-RL-XII_Ledipasvir-Sofosbuvir_D-563_TrG.pdf, abgerufen am: 10.05.2021.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre):

- Vom 21. Januar 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7237/2021-01-21_AM-RL-XII_Sofosbuvir_D-562_TrG.pdf, abgerufen am: 10.05.2021.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Sofosbuvir/Velpatasvir (neues Anwendungsgebiet: (Chronische Hepatitis C, ≥ 6 und < 18 Jahre): Vom 1. April 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7419/2021-04-01_AM-RL-XII_Sofosbuvir-Velpatasvir_nAWG_D-575_TrG.pdf, abgerufen am: 10.05.2021.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012. 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 1. März 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1888/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_TrG.pdf, abgerufen am: 10.05.2021.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012. 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. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1909/2012-03-29_AM-RL-XII_Telaprevir_TrG.pdf, abgerufen am: 10.05.2021.
21. Clopper CJ, Pearson ES 1934. The Use of Confidence or Fiducial Limits Illustrated in the Case of the Binomial. *Biometrika*; 26(4):404.
22. MSD Sharp & Dohme GmbH. Studienbericht MK-5172-079: A Phase 2b Clinical Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of the Combination Regimen of Elbasvir (EBR)/Grazoprevir (GZR) in Participants Aged 3 to less than 18 Years with Chronic Hepatitis C Infection (v01) [Data on file] 2020 2020.
23. MSD Sharp & Dohme GmbH. Studienbericht MK-5172-079: A Phase 2b Clinical Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of the Combination Regimen of Elbasvir (EBR)/Grazoprevir (GZR) in Participants Aged 3 to less than 18 Years with Chronic Hepatitis C Infection (v02) [Data on file] 2020 2020.
24. ClinicalTrialsGOV 2021. Elbasvir (EBR)/Grazoprevir (GZR) in Pediatric Participants With Chronic Hepatitis C Infection (MK-5172-079): NCT03379506 / 5172-079 2015-003006-16 MK-5172-079. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379506>, abgerufen am: 20.09.2021.
25. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 0000. A Phase IIb Clinical Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of the Combination Regimen of Elbasvir (EBR)/Grazoprevir (GZR) in Participants Aged 3 to less than 18 Years with Chro: 2015-003006-16 / 5172-079. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003006-16, abgerufen am: 20.09.2021.

26. WHO ICTRP 2020. Elbasvir (EBR)/Grazoprevir (GZR) in Pediatric Participants With Chronic Hepatitis C Infection (MK-5172-079): NCT03379506 / 2015-003006-16;MK-5172-079;5172-079 / 2015-003006-16 5172-079 MK-5172-079. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03379506>, abgerufen am: 20.09.2021.
27. WHO ICTRP 2021. The Combination Regimen of Elbasvir (EBR)/Grazoprevir (GZR) in Pediatric Participants with Chronic Hepatitis C Infection: EUCTR2015-003006-16-DE / 5172-079;110,261. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003006-16-DE>, abgerufen am: 20.09.2021.
28. Arzneimittelinformationssystem (AMIce) 2021. Zepatier 2015-003006-16: CSR Section 2 - Synopsis. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4042379-2-0-18432E-20210329143805.pdf>, abgerufen am: 20.09.2021.
29. Robert Koch-Institut (RKI) 2021. SurvStat@RKI 2.0: Abfragedatum: 21.05.2021. Verfügbar unter: <https://survstat.rki.de>, abgerufen am: 21.05.2021.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen): Vom 15. Februar 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3224/2018-02-15_AM-RL-XII_Ledipasvir-Sofosbuvir-nAWG_D-304_BAnz.pdf, abgerufen am: 26.04.2021.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Glecaprevir/Pibrentasvir (neues Anwendungsgebiet: chronische Hepatitis C, jugendliche Patienten 12 bis < 18 Jahre): Vom 17. Oktober 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3986/2019-10-17_AM-RL-XII_Glecaprevir-Pibrentasvir_D-441_BAnz.pdf, abgerufen am: 10.05.2021.
32. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) 1998. ICH Harmonised Tripartite Guideline - Statistical Principles For Clinical Trials E9. Verfügbar unter: https://database.ich.org/sites/default/files/E9_Guideline.pdf, abgerufen am: 10.05.2021.
33. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2009. Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung. HTA-Bericht 91. 2009. Verfügbar unter: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta250_bericht_de.pdf, abgerufen am: 10.05.2021.
34. Bernardin F, Tobler L, Walsh I, Williams JD, Busch M, Delwart E 2008. Clearance of hepatitis C virus RNA from the peripheral blood mononuclear cells of blood donors who spontaneously or therapeutically control their plasma viremia. *Hepatology*; 47(5):1446–52.

35. Marcellin P, Boyer N, Gervais A, Martinot M, Pouteau M, Castelnau C et al. 1997. Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon-alpha therapy. *Annals of internal medicine*; 127(10):875–81.
36. Maylin S, Martinot-Peignoux M, Ripault M-P, Moucari R, Cardoso AC, Boyer N et al. 2009. Sustained virological response is associated with clearance of hepatitis C virus RNA and a decrease in hepatitis C virus antibody. *Liver International*; 29(4):511–7.
37. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z et al. 2002. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*; 122(5):1303–13.
38. Tsuda N, Yuki N, Mochizuki K, Nagaoka T, Yamashiro M, Omura M et al. 2004. Long-term clinical and virological outcomes of chronic hepatitis C after successful interferon therapy. *Journal of medical virology*; 74(3):406–13.
39. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA 2011. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 9(6):509-516.
40. Alberti A 2011. Impact of a sustained virological response on the long-term outcome of hepatitis C. *Liver International*; 31 Suppl 1:18–22.
41. Brok J, Gluud L-L, Gluud C 2010. Meta-analysis: ribavirin plus interferon vs. interferon monotherapy for chronic hepatitis C - an updated Cochrane review. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*; 32(7):840–50.
42. Fernández-Rodríguez CM, Alonso S, Martínez SM, Forns X, Sanchez-Tapias JM, Rincón D et al. 2010. Peginterferon plus ribavirin and sustained virological response in HCV-related cirrhosis: outcomes and factors predicting response. *The American journal of gastroenterology*; 105(10):2164-2172.
43. Morgan TR, Ghany MG, Kim H-Y, Snow KK, Shiffman ML, Santo JL de et al. 2010. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology*; 52(3):833–44.
44. Pearlman BL, Traub N 2011. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. *Clinical infectious diseases*; 52(7):889–900.
45. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour J-F, Lammert F et al. 2012. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*; 308(24):2584–93.
46. Veldt BJ, Saracco G, Boyer N, Cammà C, Bellobuono A, Hopf U et al. 2004. Long term clinical outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to interferon monotherapy. *Gut*; 53(10):1504–8.

47. Velosa J, Serejo F, Marinho R, Nunes J, Gloria H 2011. Eradication of hepatitis C virus reduces the risk of hepatocellular carcinoma in patients with compensated cirrhosis. *Digestive diseases and sciences*; 56(6):1853–61.
48. Cardoso A-C, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, Ripault M-P, Giuily N, Castelnau C et al. 2010. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *Journal of Hepatology*; 52(5):652–7.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012. 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. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1902/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_ZD.pdf, abgerufen am: 10.05.2021.
50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2012. Jahresbericht 2012. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/printprodukte/jahresbericht_2012.pdf?rev=117386, abgerufen am: 10.05.2021.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	20. September 2021	
Zeitsegment	1974 to 2021 September 17	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp hepacivirus/	70166
2	exp hepatitis c/	123164
3	exp chronic hepatitis C/	12576
4	(hepatitis C or HCV or cHC or chroni* Hepatitis C or Hepacivirus).mp.	183797
5	1 or 2 or 3 or 4	183804
6	elbasvir plus grazoprevir/	1144
7	((mk?5172 adj2 mk?8742) or (mk 5172 adj2 mk 8742) or (elbasvir adj2 grazoprevir) or Zepatier*).mp.	1366
8	elbasvir/	661
9	(mk?8742 or mk 8742).mp.	140
10	Grazoprevir/	731
11	(mk?5172 or mk 5172).mp.	296
12	6 or 7 or ((8 or 9) and (10 or 11))	1687
13	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1969362
14	5 and 12 and 13	200
15	remove duplicates from 14	194

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	20. September 2021	
Zeitsegment	1946 to September 17, 2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepacivirus/	34989
2	exp hepatitis c/	66998
3	exp hepatitis c, chronic/	25749
4	(hepatitis C or HCV or cHC or chronic Hepatitis C or Hepacivirus).mp.	104284
5	1 or 2 or 3 or 4	104286
6	((mk?5172 adj2 mk?8742) or (mk 5172 adj2 mk 8742) or (elbasvir adj2 grazoprevir or Zepatier*).mp.	292
7	(elbasvir or mk?8742 or mk 8742).mp.	362
8	(grazoprevir or mk?5172 or mk 5172).mp.	398
9	6 or (7 and 8)	322
10	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	985463
11	5 and 9 and 10	48
12	remove duplicates from 11	48

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	20. September 2021	
Zeitsegment	August 2021	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepacivirus/	1283
2	exp hepatitis c/	3393
3	exp Hepatitis C, Chronic/	1996
4	(hepatitis C or HCV or cHC or chroni* Hepatitis C or Hepacivirus).mp.	11004
5	1 or 2 or 3 or 4	11004
6	((mk?5172 adj2 mk?8742) or (mk 5172 adj2 mk 8742) or (elbasvir adj2 grazoprevir) or Zepatier*).mp.	185
7	(elbasvir or mk?8742 or mk 8742).mp.	198
8	(grazoprevir or mk?5172 or mk 5172).mp.	223
9	6 or (7 and 8)	195
10	5 and 9	194
11	remove duplicates from 10	187

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	20. September 2021
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	((((GRAZOPRE VIR OR MK-5172 OR "MK 5172" OR MK5172) AND (ELBASVIR OR MK-8742 OR "MK 8742" OR MK8742)) OR ZEPATIER)
Treffer	87

Studienregister	ICTRP (WHO)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	20. September 2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	GRAZOPRE VIR AND ELBASVIR OR MK-5172 AND MK-8742 OR MK5172 AND MK8742 OR MK 5172 AND MK 8742 OR ZEPATIER
Treffer	167 records for 105 trials

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	20. September 2021
Eingabeoberfläche	Standard Suche
Suchstrategie	(GRAZOPREVIR OR MK-5172 OR "MK 5172" OR MK5172) AND (ELBASVIR OR MK-8742 OR "MK 8742" OR MK8742) OR ZEAPTIER
Treffer	38

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

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

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1	Brown A, Hézode C, Zuckerman E, Foster GR, Zekry A, Roberts SK et al. 2018. Efficacy and safety of 12 weeks of elbasvir ± grazoprevir ± ribavirin in participants with hepatitis C virus genotype 2, 4, 5 or 6 infection: The C-SCAPE study. <i>Journal of viral hepatitis</i> ; 25(5):457–64.	Nicht E1
2	Bruchfeld A, Roth D, Martin P, Nelson DR, Pol S, Londoño M-C et al. 2017. Elbasvir plus grazoprevir in patients with hepatitis C virus infection and stage 4–5 chronic kidney disease: clinical, virological, and health-related quality-of-life outcomes from a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>The Lancet Gastroenterology & Hepatology</i> ; 2(8):585–94.	Nicht E1
3	George J, Burnevich E, Sheen I-S, Heo J, van Kinh N, Tanwandee T et al. 2018. Elbasvir/grazoprevir in Asia-Pacific/Russian participants with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection. <i>Hepatol Commun</i> ; 2(5):595–606.	Nicht E1
4	Kumada H, Suzuki Y, Karino Y, Chayama K, Kawada N, Okanoue T et al. 2017. The combination of elbasvir and grazoprevir for the treatment of chronic HCV infection in Japanese patients: a randomized phase II/III study. <i>J Gastroenterol</i> ; 52(4):520–33.	Nicht E1
5	Kwo P, Gane EJ, Peng C-Y, Pearlman B, Vierling JM, Serfaty L et al. 2017. Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, with or without Ribavirin, for treatment-experienced patients with chronic Hepatitis C infection. <i>Gastroenterology</i> ; 152(1):164-175.e4.	Nicht E1
6	Ng X, Nwankwo C, Arduino JM, Corman S, Lasch KE, Lustrino JM et al. 2018. Patient-reported outcomes in individuals with hepatitis C virus infection treated with elbasvir/grazoprevir. <i>Patient Prefer Adherence</i> ; 12:2631–8.	Nicht E1
7	Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, Liapakis A, Silva M, Monsour H et al. 2015. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4–5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. <i>The Lancet</i> ; 386(10003):1537–45.	Nicht E1
8	Serfaty L, Jacobson I, Rockstroh J, Altice FL, Hwang P, Barr E et al. 2019. The accuracy of baseline viral load for predicting the efficacy of elbasvir/grazoprevir in participants with hepatitis C virus genotype 1a infection: An integrated analysis. <i>Journal of viral hepatitis</i> ; 26(3):329–36.	Nicht E1
9	Sperl J, Horvath G, Halota W, Ruiz-Tapiador JA, Streinu-Cercel A, Jancoriene L et al. 2016. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir/pegylated interferon/ribavirin: A phase III randomized controlled trial. <i>Journal of Hepatology</i> ; 65(6):1112–9.	Nicht E1

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
10	Wei L, Jia JD, Wang FS, Niu JQ, Zhao XM, Mu S et al. 2019. Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir in participants with hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection from the Asia-Pacific region and Russia: Final results from the randomized C-CORAL study. J Gastroenterol Hepatol; 34(1):12–21.	Nicht E1
11	Zhdanov K, Isakov V, Burnevich E, Kizhlo S, Bakulin I, Pokrovsky V et al. 2020. Elbasvir/Grazoprevir for HCV infection in Russia: A randomized trial. Hepat Med; 12:61–8.	Nicht E1

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

1. ClinicalTrialsGOV 2015. Grazoprevir (MK-5172)/Elbasvir (MK-8742) Versus Boceprevir/Pegylated Interferon/Ribavirin for Chronic Hepatitis C Infection (MK-5172-066): NCT02204475 / 5172-066 2014-001841-25. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02204475>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
2. ClinicalTrialsGOV 2016. Efficacy and Safety of Therapy Against HCV Based on Direct-acting Antivirals in Real-life Conditions: NCT02333292 / GEHEP-MONO GEHEP-001. Valme University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02333292>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
3. ClinicalTrialsGOV 2016. Real-life Security and Efficacy of DAA-based Therapy in HCV/HIV-Coinfected Patients: NCT02057003 / HEPAVIR-DAA. Valme University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057003>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
4. ClinicalTrialsGOV 2016. Study to Investigate Tolerability and Efficacy of MK5172 / MK8742 Without Ribavirin for 12 Weeks in Patients With Chronic HCV G1b Infection With Compensated Cirrhosis: NCT02732405 / 2015-004713-24. Istituto Clinico Humanitas (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02732405>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
5. ClinicalTrialsGOV 2017. Efficacy and Safety of Elbasvir/Grazoprevir in Brazilian Participants With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infection With Advanced Fibrosis (F3 and F4): NCT03143998 / 5172-089. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03143998>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

6. ClinicalTrialsGOV 2017. Grazoprevir/Elbasvir for Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 4 Post Kidney Transplant: NCT03359746 / RAC # 2171 009. King Faisal Specialist Hospital & Research Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03359746>, abgerufen am: 20.09.2021. Ausschlussgrund: Nicht E1.
7. ClinicalTrialsGOV 2017. Open-Label Efficacy and Safety Study of the Elbasvir/ Grazoprevir Fixed Dose Combination Patients With Chronic HCV GT1b: NCT03222167 / ICID.HCV.0117. Institute Of Cardiology & Internal Diseases, Kazakhstan (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03222167>, abgerufen am: 20.09.2021. Ausschlussgrund: Nicht E1.
8. ClinicalTrialsGOV 2017. Pilot Study Evaluate Efficacy of Grazoprevir + Elbasvir for 12 or 16 Weeks in Liver Transplant Recipients: NCT02890719 / EGRADICATE. Fundacion Clinic per a la Recerca Biomédica (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02890719>, abgerufen am: 20.09.2021. Ausschlussgrund: Nicht E1.
9. ClinicalTrialsGOV 2017. Safety and Effect of Elbasvir/Grazoprevir Combination Therapy in Hemodialysis Patients With Chronic Hepatitis C: NCT03022006 / 016-0273. Norte Study Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03022006>, abgerufen am: 20.09.2021. Ausschlussgrund: Nicht E1.
10. ClinicalTrialsGOV 2017. Study to Assess Efficacy and Safety of Grazoprevir/Elbasvir Associated With Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotype 1 or 4-infected Patients Who Failed Direct Acting Antivirals (DAA) Bitherapy With Sofosbuvir: NCT02647632 / ANRS HC34 REVENGE. ANRS, Emerging Infectious Diseases (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02647632>, abgerufen am: 20.09.2021. Ausschlussgrund: Nicht E1.
11. ClinicalTrialsGOV 2017. the Effect of Grazoprevir/Elbasvir and TACE vs. TACE Alone in Prolonging Survival of Patients With Non-resectable HCV Associated HCC: NCT03110055 / TASMC-16-OS-0702-CTIL. Tel-Aviv Sourasky Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110055>, abgerufen am: 20.09.2021. Ausschlussgrund: Nicht E1.
12. ClinicalTrialsGOV 2018. A Clinical Trial of 16 Weeks of Duration to Evaluate Retreatment With Elbasvir/Grazoprevir Plus Sofosbuvir and Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C Genotypes 1,4 Who Have Failed to Treat With a Regime Based on an Inhibitor of the NS5A: NCT03105349 / GESIDA 9516. Fundacion SEIMC-GESIDA (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03105349>, abgerufen am: 20.09.2021. Ausschlussgrund: Nicht E2.

13. ClinicalTrialsGOV 2018. A Single-arm Evaluation of the Effect of HCV Treatment on Cardiovascular Disease Risk: NCT03585101 / 18-000650. University of California, Los Angeles (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03585101>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
14. ClinicalTrialsGOV 2018. Direct-acting Antiviral Therapy to Prevent HCV Infection for HCV Positive Donor to HCV Negative Recipient Kidney Transplant: NCT03093740 / 2017P000301. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093740>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
15. ClinicalTrialsGOV 2018. Efficacy and Safety of Combination Grazoprevir (MK-5172)/Elbasvir (MK-8742) Versus Sofosbuvir + Pegylated Interferon + Ribavirin in Hepatitis C Virus Genotype 1, 4 or 6 Infection (MK-5172-077): NCT02358044 / 5172-077 2014-003836-38. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02358044>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
16. ClinicalTrialsGOV 2018. Efficacy and Tolerability of Grazoprevir and Elbasvir in Patients With Chronic Genotype 1 HCV and HIV Co-infection: NCT03098121 / TYGH105034. Taoyuan General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03098121>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
17. ClinicalTrialsGOV 2018. Elbasvir/Grazoprevir Fixed-Dose Combination for 8 Weeks in G1b Treatment-Naïve, HCV-Infected Patients: NCT03496233 / 2017- 003710 -58. Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone Palermo (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03496233>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
18. ClinicalTrialsGOV 2018. Exploring Renal Transplants Using Hepatitis C Infected Donors for HCV-negative Recipients: NCT02781649 / IRB00089751. Johns Hopkins University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02781649>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
19. ClinicalTrialsGOV 2018. Grazoprevir (MK-5172) and Elbasvir (MK-8742) Combination for Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1, 4, and 6 (MK-5172-065): NCT02252016 / 5172-065 2014-002356-27. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02252016>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
20. ClinicalTrialsGOV 2018. Grazoprevir and Elbasvir Without Ribavirin for 12 Weeks in Patients With HCV-related Cryoglobulinemic Nephropathy: NCT03433326 / 56086.

- University of Florence (Hrsg.). Verfügbar unter:
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03433326>, abgerufen am: 20.09.2021.
 Ausschlussgrund: Nicht E1.
21. ClinicalTrialsGOV 2018. Hepatitis C (HCV) Cure and Kidney Health: NCT03407703 / 17-22790. San Francisco Veterans Affairs Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter:
<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407703>, abgerufen am: 20.09.2021.
 Ausschlussgrund: Nicht E1.
22. ClinicalTrialsGOV 2018. Portal-724 MEMS for Medication Adherence Patients Taking HCV Medications: NCT02858050 / 13/16. Saint Michael's Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858050>, abgerufen am: 20.09.2021.
 Ausschlussgrund: Nicht E1.
23. ClinicalTrialsGOV 2018. Preemptive Zepatier Treatment in Donor HCV Positive to Recipient HCV Negative Cardiac Transplant: NCT03026023 / 2017P000074. Raymond T. Chung, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03026023>, abgerufen am: 20.09.2021.
 Ausschlussgrund: Nicht E1.
24. ClinicalTrialsGOV 2018. Real World Experience of Chronic Hepatitis C (CHC) Treatment in Israel: NCT03144440 / CMC-16-0096-CTIL. Carmel Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03144440>, abgerufen am: 20.09.2021.
 Ausschlussgrund: Nicht E6.
25. ClinicalTrialsGOV 2018. Retrospective Efficacy and Safety Study With Elbasvir/Grazoprevir in HCV-infected Patients With Chronic Kidney Disease: NCT03145623 / RC31/17/0096. University Hospital, Toulouse (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03145623>, abgerufen am: 20.09.2021.
 Ausschlussgrund: Nicht E1.
26. ClinicalTrialsGOV 2018. Safety and Efficacy of Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) in Participants With Chronic Hepatitis C and Chronic Kidney Disease (MK-5172-052): NCT02092350 / 5172-052 2013-003858-25. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02092350>, abgerufen am: 20.09.2021.
 Ausschlussgrund: Nicht E1.
27. ClinicalTrialsGOV 2018. Study of Efficacy and Safety of Grazoprevir (MK-5172)/Elbasvir (MK-8742) Combination Regimen for Treatment-Naïve Participants With Chronic Hepatitis C Virus Genotypes 1, 4, and 6 (MK-5172-060): NCT02105467 / 5172-060 2014-000137-22. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105467>, abgerufen am: 20.09.2021.
 Ausschlussgrund: Nicht E1.

28. ClinicalTrialsGOV 2018. Study of Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) + Ribavirin in Participants With Chronic Hepatitis C Who Failed Prior Direct-Acting Antiviral Therapy (MK-5172-048): NCT02105454 / 5172-048 2013-004213-41. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105454>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
29. ClinicalTrialsGOV 2018. Study of Grazoprevir (MK-5172) and Elbasvir (MK-8742) in Japanese Participants With Chronic Hepatitis C (MK-5172-058): NCT02203149 / 5172-058 142638. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203149>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
30. ClinicalTrialsGOV 2018. Swiss HCVfree Trial: NCT02785666 / BASEC 2016-00131. University of Zurich (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02785666>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
31. ClinicalTrialsGOV 2019. 8 Weeks Versus 12 Weeks of Elbasvir/Grazoprevir in Treatment-naïve CHC With Mild Fibrosis: NCT03186365 / MISP-55740. Kaohsiung Medical University Chung-Ho Memorial Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03186365>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
32. ClinicalTrialsGOV 2019. A Study for G1b CHC Patients With CKD-3 Treated With Grazoprevir Plus Elbasvir: NCT03144635 / KULDS-001. Kyushu University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03144635>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
33. ClinicalTrialsGOV 2019. An Efficacy and Safety Study of Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) in the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype (GT)1, 4, or 6 Infection in Treatment-Naïve Participants Who Are on Opiate Substitution Therapy (MK-5172-062): NCT02105688 / 5172-062 2014-000343-32 MK-5172-062. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105688>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
34. ClinicalTrialsGOV 2019. An Observational Study of the Safety of Direct-acting Antivirals in Patients With Hepatitis C: NCT03423641 / RI-RCR-1000. Kaiser Permanente (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03423641>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
35. ClinicalTrialsGOV 2019. Drug-Drug Interactions of Grazoprevir/Elbasvir in Taiwan: NCT03706222 / MISP#57751. National Cheng-Kung University Hospital (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03706222>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

36. ClinicalTrialsGOV 2019. Dutch Acute HCV in HIV Study (DAHHS-2): Grazoprevir/Elbasvir for Acute HCV: NCT02600325 / NL2015-003210-24. Erasmus Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600325>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

37. ClinicalTrialsGOV 2019. Effectiveness, Safety and Clinical Outcomes of Elbasvir/Grazoprevir: Results From a Spanish Real World Cohort: NCT03111966 / 0001. Hepa C (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03111966>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

38. ClinicalTrialsGOV 2019. Efficacy and Safety of Grazoprevir (+) Uprifosbuvir (+) Ruzasvir (MK-3682B) (MK-5172 + MK-3682 + MK-8408) Fixed Dose Combination in Chronic HCV Participants Failing Prior Antiviral Treatment (MK-3682-021): NCT02613403 / 3682-021 2015-001483-19 MK-3682-021. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02613403>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

39. ClinicalTrialsGOV 2019. Efficacy and Safety of Grazoprevir (MK-5172) and Uprifosbuvir (MK-3682) With Elbasvir (MK-8742) or Ruzasvir (MK-8408) for Chronic Hepatitis C Genotype (GT)1 and GT2 Infection (MK-3682-011): NCT02332707 / 3682-011 2014-003304-73 MK-3682-011. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332707>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

40. ClinicalTrialsGOV 2019. Efficacy and Safety of Grazoprevir (MK-5172) and Uprifosbuvir (MK-3682) With Elbasvir (MK-8742) or Ruzasvir (MK-8408) for Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype (GT) 3, GT4, GT5, and GT6 Infection (MK-3682-012): NCT02332720 / 3682-012 2014-003347-35. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332720>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

41. ClinicalTrialsGOV 2019. Efficacy of GZR/EBR in Early Chronic Hepatitis C in HIV/HCV Co-infected Patients: NCT02897596 / EARLY-HEP-C. Fundacion Clinic per a la Recerca Biomédica (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02897596>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

42. ClinicalTrialsGOV 2019. eGFR Evolution in HCV Patients Receiving SOF-based or SOF-free DAAs: NCT04047680 / 201509009RINB. National Taiwan University Hospital

(Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04047680>, abgerufen am: 20.09.2021.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

43. ClinicalTrialsGOV 2019. Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) and Sofosbuvir (SOF) With and Without Ribavirin (RBV) in Cirrhotic Subjects With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 3 (GT3) Infection (MK-5172-083): NCT02601573 / 5172-083 2015-003187-37 MK-5172-083. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601573>, abgerufen am: 20.09.2021.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

44. ClinicalTrialsGOV 2019. Grazoprevir (MK-5172) and Elbasvir (MK-8742) Combination in Treatment-Naïve Hepatitis C Virus Participants (MK-5172-067): NCT02251990 / 5172-067. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02251990>, abgerufen am: 20.09.2021.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

45. ClinicalTrialsGOV 2019. HCV Treatment in a Low-threshold Clinic: NCT04063839 / 17_120. University Hospital, Akershus (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04063839>, abgerufen am: 20.09.2021.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

46. ClinicalTrialsGOV 2019. Impact of Hepatitis C Therapy and Bone Health: NCT03221582 / MISP 54850. Dallas VA Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03221582>, abgerufen am: 20.09.2021.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

47. ClinicalTrialsGOV 2019. Real-world Effectiveness and Safety of Treatment With DAAs in Patients With CHC(Chronic Hepatitis C): NCT03887637 / LinChaoShuang. Third Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03887637>, abgerufen am: 20.09.2021.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

48. ClinicalTrialsGOV 2019. Study of Efficacy and Safety of Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) in Chronic Hepatitis C Participants With Child-Pugh (CP)-B Hepatic Insufficiency (MK-5172-059): NCT02115321 / 5172-059 2014-000672-25. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02115321>, abgerufen am: 20.09.2021.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

49. ClinicalTrialsGOV 2019. The Dublin Zepatier Study: NCT02895958 / ZEP-HEPC-001. Mater Misericordiae University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02895958>, abgerufen am: 20.09.2021.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

50. ClinicalTrialsGOV 2019. The Patient-Reported Outcomes Project of HCV-TARGET: NCT02601820 / 15-1633. University of North Carolina, Chapel Hill (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601820>, abgerufen am: 20.09.2021. Ausschlussgrund: Nicht E1.
51. ClinicalTrialsGOV 2019. The Pharmacokinetics of Grazoprevir (MK-5172) and Elbasvir (MK-8742) in Participants With Renal Insufficiency (MK-5172-050): NCT01937975 / 5172-050. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01937975>, abgerufen am: 20.09.2021. Ausschlussgrund: Nicht E1.
52. ClinicalTrialsGOV 2019. Zepatier in Patients With Substance Use: NCT04048850 / 2019-0478. University of Illinois at Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04048850>, abgerufen am: 20.09.2021. Ausschlussgrund: Nicht E1.
53. ClinicalTrialsGOV 2020. A Prospective Cohort Study to Improve HCV Care in Dialysis Patients: NCT03791814 / MATCH-D study. Albert Einstein Healthcare Network (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03791814>, abgerufen am: 20.09.2021. Ausschlussgrund: Nicht E1.
54. ClinicalTrialsGOV 2020. Administration of Zepatier (Grazoprevir Plus Elbasvir) in Chronic Hemodialysis (HD) Patients With Hepatitis C: NCT03365635 / 828322. University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03365635>, abgerufen am: 20.09.2021. Ausschlussgrund: Nicht E1.
55. ClinicalTrialsGOV 2020. ATTIC - Access To Treat in the Community: NCT03797066 / KCHATTIC01. King's College Hospital NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03797066>, abgerufen am: 20.09.2021. Ausschlussgrund: Nicht E1.
56. ClinicalTrialsGOV 2020. Bioequivalence Study of Crushed Elbasvir/Grazoprevir Compared to the Whole Tablet: NCT03817619 / UMCN-AKF 17.01. Radboud University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03817619>, abgerufen am: 20.09.2021. Ausschlussgrund: Nicht E1.
57. ClinicalTrialsGOV 2020. Clinical Trial to eLimate HCV-infection in Treatment-naïve, Renally Impaired Egyptian Patients on Renal Dialysis, With Chronic Hepatitis C Genotype 4: NCT03381859 / HP-00076974. University of Maryland, Baltimore (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03381859>, abgerufen am: 20.09.2021. Ausschlussgrund: Nicht E1.
58. ClinicalTrialsGOV 2020. EBR/GZR for HCV-1b Patients Receiving Hemodialysis: NCT03420300 / 201709053MIPC. National Taiwan University Hospital (Hrsg.). Verfügbar

unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03420300>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

59. ClinicalTrialsGOV 2020. Efficacy and Safety of Elbasvir (MK-8742) + Grazoprevir (MK-5172) in Treatment-Naïve/Treatment-Experienced (TN/TE) French Participants With Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 4 (GT4) Infection (MK-5172-096): NCT03111108 / 5172-096 2016-001159-37 MK-5172-096. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03111108>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
60. ClinicalTrialsGOV 2020. Eight Weeks of Elbasvir/Grazoprevir in the Treatment of HCV Genotype 4: NCT03578640 / 18-226. King Fahad Medical City (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03578640>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
61. ClinicalTrialsGOV 2020. Hepatitis C Treatment in PWIDs: MAT or Syringe Exchange Assisted-therapy vs Standard of Care: NCT03093415 / CRS00002743. Oregon Health and Science University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093415>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
62. ClinicalTrialsGOV 2020. Hepatitis C Virus Donor Positive Kidney Transplantation for Hepatitis C Virus Negative Recipients: NCT03249194 / HM20010320. Virginia Commonwealth University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03249194>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
63. ClinicalTrialsGOV 2020. HepATocellular Cancer Hcv Therapy Study: NCT04546802 / 288/18. Bayside Health (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04546802>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
64. ClinicalTrialsGOV 2020. Pembrolizumab With or Without Elbasvir/Grazoprevir and Ribavirin in Treating Patients With Advanced Refractory Liver Cancer: NCT02940496 / 2016-0251 NCI-2016-01983 P30CA016672. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02940496>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
65. ClinicalTrialsGOV 2020. Preemptive Treatment With Grazoprevir and Elbasvir for Donor HCV Positive to Recipient HCV Negative Kidney Transplant: NCT02945150 / 2016P002051 Merck MISP 54841. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02945150>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
66. ClinicalTrialsGOV 2020. Safety and Efficacy of Grazoprevir and Elbasvir for GT1 and GT6 With and Without HIV: NCT03037151 / HIV-NAT 245. The HIV Netherlands

- Australia Thailand Research Collaboration (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03037151>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
67. ClinicalTrialsGOV 2020. Scale-up of Treatment of Hepatitis C Infection Among People Who Inject Drugs: NCT02940691 / VHCRP1510. Kirby Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02940691>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
68. ClinicalTrialsGOV 2020. Short Duration Therapy of Acute Hepatitis C Genotypes 1 or 4: NCT02886624 / IMEA 50. Institut de Médecine et d'Epidémiologie Appliquée - Fondation Internationale Léon M'Ba (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02886624>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
69. ClinicalTrialsGOV 2020. Study to Investigate the Efficacy of Elbasvir/Grazoprevir Fixed-Dose Combination for 8 Weeks in Treatment-Naïve, HCV GT1b-Infected Patients, With Non-severe Fibrosis: NCT02973503 / CHU-0285 2016-001363-37. University Hospital, Clermont-Ferrand (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02973503>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
70. ClinicalTrialsGOV 2021. A Direct observed therapy vs fortnightly Collection Study for HCV Treatment - ADVANCE HCV Study: NCT03236506 / 2016GA03 2017-001039-38. University of Dundee (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236506>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
71. ClinicalTrialsGOV 2021. A Study of the Combination Regimen Grazoprevir (MK-5172) and Elbasvir (MK-8742) ± Ribavirin in Participants With Chronic Hepatitis C (MK-5172-035): NCT01717326 / 5172-035 2012-003354-89. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01717326>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
72. ClinicalTrialsGOV 2021. An Efficacy and Safety Study of Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) in the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus in Participants Who Are Co-Infected With Human Immunodeficiency Virus: C-EDGE CO-INFXN (MK-5172-061): NCT02105662 / 5172-061 2014-000342-30. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105662>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
73. ClinicalTrialsGOV 2021. Cardiovascular Disease in HIV and Hepatitis C: Risk Outcomes After Hepatitis C Eradication: NCT03823911 / HP-00081300. University of Maryland, Baltimore (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03823911>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

74. ClinicalTrialsGOV 2021. Effectiveness and Safety of Direct-Acting Antiviral Agents for the Treatment of Chronic Hepatitis C: NCT04952207 / IN-CN-342-5424. Qing Xie (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04952207>, abgerufen am: 20.09.2021.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

75. ClinicalTrialsGOV 2021. Efficacy and Safety of Combination Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) + Ribavirin (RBV) in Genotype 2 Hepatitis C Infection (MK-5172-047): NCT01932762 / 5172-047 2013-002169-21. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01932762>, abgerufen am: 20.09.2021.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

76. ClinicalTrialsGOV 2021. Efficacy and Safety of Grazoprevir (MK-5172), Elbasvir (MK-8742), and Sofosbuvir for Chronic Infection With Hepatitis C Virus Genotypes 1 and 3 (MK-5172-074): NCT02133131 / 5172-074. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02133131>, abgerufen am: 20.09.2021.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

77. ClinicalTrialsGOV 2021. Elbasvir (EBR)/Grazoprevir (GZR) in Pediatric Participants With Chronic Hepatitis C Infection (MK-5172-079): NCT03379506 / 5172-079 2015-003006-16 MK-5172-079. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379506>, abgerufen am: 20.09.2021.

Ausschlussgrund: Nicht E6.

78. ClinicalTrialsGOV 2021. Grazoprevir/Elbasvir for Genotype 1b Chronic Hepatitis C After Liver or Kidney Transplantation: NCT03723824 / SF18281A. Taichung Veterans General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03723824>, abgerufen am: 20.09.2021.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

79. ClinicalTrialsGOV 2021. HCV Treatment Immune Response With Grazoprevir/Elbasvir Before or After Renal Transplant: NCT02902120 / HP-00071069. University of Maryland, Baltimore (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02902120>, abgerufen am: 20.09.2021.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

80. ClinicalTrialsGOV 2021. Safety of Sofosbuvir in People With Advanced Kidney Failure: NCT03883698 / 2018-167-IMP-107 CTRI/2019/03/018011. Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03883698>, abgerufen am: 20.09.2021.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

81. ClinicalTrialsGOV 2021. Smartphone Based aDOT Treatment With Fixed-Dose Elbasvir and Grazoprevir in PWIDs: NCT03127358 / 2016-7215. Albert Einstein College of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03127358>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
82. ClinicalTrialsGOV 2021. Study of Efficacy and Safety of Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) With or Without Ribavirin for Participants With Hepatitis C Genotype 1, 4, or 6 Infections Who Have Failed Prior Treatment With Pegylated Interferon + Ribavirin (MK-5172-068): NCT02105701 / 5172-068 2014-000824-12. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105701>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
83. ClinicalTrialsGOV 2021. Study of Oral Treatments for Hepatitis C: NCT02786537 / 16-1234 PCORI-1503-27891 IRB201501162. University of Florida (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02786537>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
84. ClinicalTrialsGOV 2021. Transplanting Hepatitis C Kidneys Into Negative Kidney Recipients: NCT02743897 / 823833. University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02743897>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
85. ClinicalTrialsGOV 2021. Transplanting Hepatitis C Lungs Into Negative Lung Recipients: NCT03724149 / 829397. University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03724149>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
86. ClinicalTrialsGOV 2021. VBMI to Increase Treatment Completion With MK-MK-5172/MK-8742 Among Veterans With Active Substance Use Disorders Genotype 1 Chronic Hepatitis C: NCT02823457 / 53635. G.V. (Sonny) Montgomery VA Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02823457>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
87. ClinicalTrialsGOV 2021. Zepatier For Treatment Of Hepatitis C-Negative Patients Who Receive Heart Transplants From Hepatitis C-Positive Donors (HCV): NCT03146741 / 826708. University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03146741>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
88. EU-Clinical Trials Register 0000. A Direct observed therapy vs fortnightly Collection Study for HCV Treatment - ADVANCE HCV Study: 2017-001039-38 / 2016GA03. University of Dundee/NHS Tayside (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-

- 001039-38, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
89. EU-Clinical Trials Register 0000. A Long-Term Follow-up Study to Evaluate the Durability of Virologic Response and/or Viral Resistance Patterns of Subjects With Chronic Hepatitis C Who Have Been Previously Treated with MK-5172 in: 2012-002232-85 / 5172-017. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002232-85, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
90. EU-Clinical Trials Register 0000. A Multicenter, Open Label, Pilot Study to Investigate Tolerability and Efficacy of MK5172 (Grazoprevir) / MK8742 (Elbasvir) Without Ribavirin for 12 Weeks in Patients With Chronic HCV G1b Infection: 2015-004713-24 / GECOMstudy. IRCCS ISTITUTO CLINICO HUMANITAS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004713-24, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
91. EU-Clinical Trials Register 0000. A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1-6 Infection and Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV: 2015-005577-20 / M14-730. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005577-20, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
92. EU-Clinical Trials Register 0000. A Multi-Site, Open-Label, Partially-Randomized Trial of the Efficacy and Safety of Fixed Dose Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) Based Regimens in French Subjects with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) G: 2016-001159-37 / MK-5172-096. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001159-37, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
93. EU-Clinical Trials Register 0000. A Phase 3 Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-3682B (Grazoprevir/Ruzasvir/Uprifosbuvir) in Participants with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 3 Inf: 2017-001463-21 / MK-3682B-037. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001463-21, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
94. EU-Clinical Trials Register 0000. A Phase 3, Global, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Efficacy of Elbasvir/Grazoprevir Fixed-Dose Combination for 8 Weeks in

Treatment-Naïve, HCV GT1b-Infected Patients, with non-seve: 2016-001363-37 / RBHP_2016_ABERGEL. CHU de Clermont-Ferrand (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001363-37, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

95. EU-Clinical Trials Register 0000. A Phase II Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a Combination Regimen of MK-5172 with/without MK-8742 and/or Ribavirin (RBV) in Treatment-naïve Subjects with Chronic Hepatitis C Ge: 2013-002169-21 / MK5172-047. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002169-21, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

96. EU-Clinical Trials Register 0000. A Phase II Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the combination regimen of MK-5172 + MK-8742 + Ribavirin (R) in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection who failed prior Dire: 2013-004213-41 / 5172-048. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004213-41, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

97. EU-Clinical Trials Register 0000. A Phase II Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of MK-5172 in Combination with Ribavirin (RBV) in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2012-003340-72 / 5172-39. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003340-72, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

98. EU-Clinical Trials Register 0000. A Phase II Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the combination regimen of MK-5172 and MK-8742 +/-Ribavirin (RBV) in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection: 2012-003354-89 / 5172-035. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. USA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003354-89, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

99. EU-Clinical Trials Register 0000. A Phase II Randomized, Dose Ranging, Clinical Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Different Doses of MK-5172 When Administered Concomitantly with Peginterferon alfa-2b and R: 2012-003333-42 / 5172-038. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003333-42, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

100. EU-Clinical Trials Register 0000. A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) and Sofosbuvir (SOF) with and without Ribavirin (RBV): 2015-003187-37 / MK-5172-083. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003187-37, abgerufen am: 20.09.2021. Ausschlussgrund: Nicht E1.
101. EU-Clinical Trials Register 0000. A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-3682B (MK-5172 + MK-3682 + MK-8408 Fixed Dose Combination (FDC)) in Subjects with: 2015-001483-19 / MK-3682-021. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001483-19, abgerufen am: 20.09.2021. Ausschlussgrund: Nicht E1.
102. EU-Clinical Trials Register 0000. A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-3682 with Either MK-8742 or MK-8408 in Subjects with Chronic HCV GT1: 2014-003304-73 / MK-3682-011. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003304-73, abgerufen am: 20.09.2021. Ausschlussgrund: Nicht E1.
103. EU-Clinical Trials Register 0000. A Phase II, Randomized, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-3682 with Either MK-8742 or MK-8408 in Subjects with Chronic HCV GT3: 2014-003347-35 / MK-3682-012. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003347-35, abgerufen am: 20.09.2021. Ausschlussgrund: Nicht E1.
104. EU-Clinical Trials Register 0000. A Phase II/III Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection with Advanced Cirrhosis and Chi: 2014-000672-25 / MK-5172-059. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000672-25, abgerufen am: 20.09.2021. Ausschlussgrund: Nicht E1.
105. EU-Clinical Trials Register 0000. A Phase II/III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection and Chronic Kidney D: 2013-003858-25 / MK-5172-052. Merck Sharp & Dohme Corp. a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003858-25

search/search?query=eudract_number:2013-003858-25, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

106. EU-Clinical Trials Register 0000. A Phase II/III, Open-label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-3682B (MK-3682 + Grazoprevir + MK-8408 Fixed Dose Combination) in Subjects with Chronic H: 2016-000620-26 / MK-3682B-034. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000620-26, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

107. EU-Clinical Trials Register 0000. A Phase IIb Clinical Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of the Combination Regimen of Elbasvir (EBR)/Grazoprevir (GZR) in Participants Aged 3 to less than 18 Years with Chro: 2015-003006-16 / 5172-079. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003006-16, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E6.

108. EU-Clinical Trials Register 0000. A Phase III Double Blind Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 in Subjects with Chronic HCV GT1, GT4 and GT6 Infection with Inherited Blo: 2014-002356-27 / 5172-065. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002356-27, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

109. EU-Clinical Trials Register 0000. A Phase III Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects with Chronic HCV GT1, GT4, GT5, and GT6 Infection w: 2014-000342-30 / MK-5172-061. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000342-30, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

110. EU-Clinical Trials Register 0000. A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Subjects who have Failed Prior Treatment with Pegylated Interferon and Ribavi: 2014-000824-12 / MK-5172-068. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000824-12, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

111. EU-Clinical Trials Register 0000. A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-

Naïve Subjects with Chronic HCV GT1, GT4, and GT6 Infection who are: 2014-000343-32 / 5172-062. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000343-32, abgerufen am: 20.09.2021.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

112. EU-Clinical Trials Register 0000. A Phase III Randomized Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects with Chronic HCV GT1, GT4, GT5, and GT6 Infection: 2014-000137-22 / MK-5172-060. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000137-22, abgerufen am: 20.09.2021.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

113. EU-Clinical Trials Register 0000. A Phase III, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 versus Sofosbuvir/Pegylated Interferon/Ribavirin (PR) in Treatment-Naïve and PR: 2014-003836-38 / MK-5172-077. Merck Corporation, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003836-38, abgerufen am: 20.09.2021.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

114. EU-Clinical Trials Register 0000. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTRIC CLINICAL TRIAL OF A SINGLE ARM OF 16 LENGTHS OF TIME TO EVALUATE RETENTION WITH ELBASVIR / GRAZOPREVRIR PLUS SOFOSBUVIR AND RIBAVIRIN IN PATIENTS WITH HEPATITIS: 2017-000432-34 / GESIDA9516. Fundación SEIMC-GESIDA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000432-34, abgerufen am: 20.09.2021.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

115. EU-Clinical Trials Register 0000. A Randomized, Active-Controlled Dose-Ranging Estimation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Different Regimens of MK-5172 When Administered Concomitantly with Peginterferon: 2011-000759-18 / 5172-003. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., USA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000759-18, abgerufen am: 20.09.2021.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

116. EU-Clinical Trials Register 0000. A Randomized, Partially Double-Blind, Active-Controlled, Dose-Ranging Estimation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Different Regimens of MK-5172 When Administered Concom: 2011-003299-36 / MK5172-012. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003299-36

- 003299-36, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
117. EU-Clinical Trials Register 0000. A Single Arm, Open Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir(GLE)/Pibrentasvir(PIB) in Treatment Naïve Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1 - 6: 2016-004876-23 / M16-133. AbbVie Deutschland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004876-23, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
118. EU-Clinical Trials Register 0000. An open label study of the safety and efficacy of FDC Zepatier (elbasvir and grazoprevir +/- Ribavirin) administered in a community-based setting to HCV infected G1/4 treatment naïve patients on: 2016-003414-26 / ZEP-HEPC-001. Dr. John Lambert (Mater Misericordiae University Hospital) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003414-26, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
119. EU-Clinical Trials Register 0000. Efficacy of GZR/EBR in Early Chronic Hepatitis C in HIV/HCV co-infected patients: 2016-001536-36 / EARLY-HEP-C. Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001536-36, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
120. EU-Clinical Trials Register 0000. Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) for the treatment of acute hepatitis C genotype 1/4. The Dutch Acute HCV in HIV Study (DAHHS-2): 2015-003210-24 / DAHHS2V1.0. Erasmus MC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003210-24, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
121. EU-Clinical Trials Register 0000. Localized on site testing and treatment of hepatitis C in homeless persons in London: a pilot non-randomised phase 4 interventional clinical trial of grazoprevir and elbasvir ± ribavirin in partici: 2018-002251-14 / KCHATTIC01. Kings College Hospital NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002251-14, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
122. EU-Clinical Trials Register 0000. MULTICENTER CLINICAL TRIAL TO DETERMINE THE INFLUENCE OF TREATMENT WITH DIRECT ANTIVIRAL AGENTS IN THE GLOMERULAR AND TUBULAR FUNCTION OF PATIENTS WITH CHRONIC HCV HEPATITIS: 2016-005081-60 / RENAL-AAD. Jose Luis Calleja Panero (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005081-60.

search/search?query=eudract_number:2016-005081-60, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

123. EU-Clinical Trials Register 0000. Pilot study - Short duration therapy of acute hepatitis C genotypes 1 or 4 in HIV-infected patients: efficacy and tolerability of grazoprevir 100mg/elbasvir 50mg during 8 weeks: 2016-001125-13 / SAHIV-IMEA50. IMEA (Institut de Médecine et d'Epidémiologie Appliquée)-Fondation Léon M'Ba (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001125-13, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

124. EU-Clinical Trials Register 0000. PILOT STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND TOLERABILITY OF GRAZOPREXIR + ELBASVIR FOR 12 OR 16 WEEKS IN LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS: 2015-005453-13 / EGRADICATE. Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005453-13, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

125. EU-Clinical Trials Register 0000. Study to Investigate the Efficacy of elbasvir/grazoprevir Fixed-Dose Combination for 8 Weeks in G1b Treatment-Naïve, HCV-Infected Patients With non-severe Fibrosis, with or without glucose abnorm: 2017-003710-58 / 57238. AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO "PAOLO GIACCONE" DI PALERMO (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003710-58, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

126. WHO ICTRP 2015. A Phase II Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the combination regimen of MK-5172 + MK-8742 + Ribavirin (R) in Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection: EUCTR2013-004213-41-ES / 5172-048. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004213-41-ES>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

127. WHO ICTRP 2015. Clinical Trial testing the combination of MK-5172 and MK-8742 with Ribavirin in people with Hepatitis C: EUCTR2013-002169-21-GB / MK5172-047. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002169-21-GB>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

128. WHO ICTRP 2015. Grazoprevir (MK-5172)/Elbasvir (MK-8742) Versus Boceprevir/Pegylated Interferon/Ribavirin for Chronic Hepatitis C Infection (MK-5172-

- 066): NCT02204475 / 2014-001841-25;5172-066 / 2014-001841-25 5172-066. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02204475>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
129. WHO ICTRP 2015. MK-5172 in Combination with MK-8742 in subjects with HCV and Chronic Kidney Disease: EUCTR2013-003858-25-LT / MK-5172-052. Merck Sharp & Dohme Corp. a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/EUCTR2013-003858-25-LT>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
130. WHO ICTRP 2016. Efficacy and Safety of Therapy Against HCV Based on Direct-acting Antivirals in Real-life Conditions: NCT02333292 / GEHEP-001;GEHEP-MONO;GEHEP-001;GEHEP-MONO / GEHEP-001 GEHEP-MONO. Valme University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02333292>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
131. WHO ICTRP 2016. Efficacy of GZR/EBR in Early Chronic Hepatitis C in HIV/HCV co-infected patients: EUCTR2016-001536-36-ES / EARLY-HEP-C. Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/EUCTR2016-001536-36-ES>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
132. WHO ICTRP 2016. Grazoprevir + Elbasvir for the treatment of acute hepatitis C genotype 1/4: EUCTR2015-003210-24-BE / DAHHS2V1.0. Erasmus MC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/EUCTR2015-003210-24-BE>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
133. WHO ICTRP 2016. MK-5172 in Combination with MK-8742 in Treatment-Naïve Subjects: EUCTR2014-000137-22-CZ / MK-5172-060. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/EUCTR2014-000137-22-CZ>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
134. WHO ICTRP 2016. Study to Investigate Tolerability and Efficacy of MK5172 / MK8742 Without Ribavirin for 12 Weeks in Patients With Chronic HCV G1b Infection With Compensated Cirrhosis: NCT02732405 / 2015-004713-24. Istituto Clinico Humanitas (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02732405>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

135. WHO ICTRP 2017. A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTRIC CLINICAL TRIAL OF A SINGLE ARM OF 16 LENGTHS OF TIME TO EVALUATE RETENTION WITH ELBASVIR / GRAZOPREVRIR PLUS SOFOSBUVIR AND RIBAVIRIN IN PATIENTS WITH HEPATITIS C CHRONIC GENOTYPES 1.4 WHO HAVE FAILED TO TREAT WITH A REGIME BASED ON AN INHIBITOR OF THE NS5A: EUCTR2017-000432-34-ES / GESIDA9516. Fundación SEIMC-GESIDA (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000432-34-ES>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
136. WHO ICTRP 2017. Efficacy and Safety of Elbasvir/Grazoprevir in Brazilian Participants With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infection With Advanced Fibrosis (F3 and F4): NCT03143998 / 5172-089. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03143998>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
137. WHO ICTRP 2017. Grazoprevir/Elbasvir for Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 4 Post Kidney Transplant: NCT03359746 / RAC # 2171 009. King Faisal Specialist Hospital & Research Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03359746>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
138. WHO ICTRP 2017. MK-5172/MK-3682 with MK-8742 or MK-8408 in HCV GT1 and GT2 Infected Subjects: EUCTR2014-003304-73-SE / MK-3682-011;NCT02332707 / MK-3682-011 NCT02332707. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003304-73-SE>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
139. WHO ICTRP 2017. MK-5172/MK-3682 with MK-8742 or MK-8408 in HCV GT3, GT4, GT5 and GT6 Infected Subjects: EUCTR2014-003347-35-DK / MK-3682-012;NCT02332720 / MK-3682-012 NCT02332720. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003347-35-DK>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
140. WHO ICTRP 2017. MK-5172/MK-8742 in HCV G1, 4, 6 with Inherited Blood Disorders: EUCTR2014-002356-27-DE / 5172-065. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002356-27-DE>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

141. WHO ICTRP 2017. MK-5172/MK-8742 vs Sofosbuvir/PR in HCV GT1, 4 or 6 Infection: EUCTR2014-003836-38-CZ / MK-5172-077. Merck Corporation, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003836-38-CZ>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
142. WHO ICTRP 2017. Open-Label Efficacy and Safety Study of the Elbasvir/ Grazoprevir Fixed Dose Combination Patients With Chronic HCV GT1b: NCT03222167 / ICID.HCV.0117. Institute Of Cardiology & Internal Diseases, Kazakhstan (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03222167>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
143. WHO ICTRP 2017. Pilot Study Evaluate Efficacy of Grazoprevir + Elbasvir for 12 or 16 Weeks in Liver Transplant Recipients: NCT02890719 / EGRADICATE. Fundacion Clinic per a la Recerca Biomèdica (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02890719>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
144. WHO ICTRP 2017. PILOT STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND TOLERABILITY OF GRAZOPREXIR + ELBASVIR FOR 12 OR 16 WEEKS IN LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS: EUCTR2015-005453-13-ES / EGRADICATE. Fundació Clínic per a la Recerca Biomèdica (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005453-13-ES>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
145. WHO ICTRP 2017. Safety and Effect of Elbasvir/Grazoprevir Combination Therapy in Hemodialysis Patients With Chronic Hepatitis C: NCT03022006 / 016-0273. Norte Study Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03022006>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
146. WHO ICTRP 2017. Study to Assess Efficacy and Safety of Grazoprevir/Elbasvir Associated With Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotype 1 or 4-infected Patients Who Failed Direct Acting Antivirals (DAA) Bitherapy With Sofosbuvir: NCT02647632 / ANRS HC34 REVENGE. French National Institute for Health and Medical Research-French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (Inserm-ANRS) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02647632>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
147. WHO ICTRP 2017. the Effect of Grazoprevir/Elbasvir and TACE vs. TACE Alone in Prolonging Survival of Patients With Non-resectable HCV Associated HCC: NCT03110055 / TASMC-16-OS-0702-CTIL. Tel-Aviv Sourasky Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03110055>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

148. WHO ICTRP 2018. Evaluation of Zepatier in a community-based setting among hepatitis infected cirrhotic and non-cirrhotic patients on stable opiate substitution therapy: EUCTR2016-003414-26-IE / ZEP-HEPC-001;NCT02895958 / NCT02895958 ZEP-HEPC-001. Dr. John Lambert (Mater Misericordiae University Hospital) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003414-26-IE>, abgerufen am: 20.09.2021.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

149. WHO ICTRP 2018. INFLUENCE OF TREATMENT WITH DIRECT ANTIVIRAL AGENTS IN THE GLOMERULAR AND TUBULAR FUNCTION OF PATIENTS WITH CHRONIC HCV HEPATITIS: EUCTR2016-005081-60-ES / RENAL-AAD. Jose Luis Calleja Panero (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005081-60-ES>, abgerufen am: 20.09.2021.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

150. WHO ICTRP 2018. Smartphone Based aDOT Treatment With Fixed-Dose Elbasvir and Grazoprevir in PWIDs: NCT03127358 / 2016-7215. Albert Einstein College of Medicine, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03127358>, abgerufen am: 20.09.2021.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

151. WHO ICTRP 2019. A prospective multicenter study for characterization of renal function G1b CHC patients with CKD-3 treated with elbasvir plus grazoprevir: JPRN-UMIN000026542. Kyushu University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026542>, abgerufen am: 20.09.2021.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

152. WHO ICTRP 2019. Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, ledipasvir/sofosbuvir, elbasvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir after curative treatment of HCV-Related HCC - Prospective multicenter-cooperative cohort study: JPRN-UMIN000025085. Juntendo University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025085>, abgerufen am: 20.09.2021.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

153. WHO ICTRP 2019. Identification of Biomarkers for Prediction of Hepatocellular Carcinoma after Elimination of Hepatitis C Virus by Antiviral Medicines, Elbasvir and Grazoprevir: JPRN-UMIN000025575. Kanazawa University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025575>, abgerufen am:

20.09.2021.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

154. WHO ICTRP 2019. MK-5172 + MK-8742 in HCV-infected subjects with hepatic insufficiency (CP-B): EUCTR2014-000672-25-ES / MK-5172-059;2014-000672-25-LT / 2014-000672-25-LT MK-5172-059. Merck Sharp & Dohme Copr., a subsidiary of Merck & Co. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000672-25-ES>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

155. WHO ICTRP 2019. MK5172 in combination with MK8742 in treatment-naive subjects with HCV who are on opiate substitution therapy: EUCTR2014-000343-32-NL / MK-5172-062;2014-000343-32-DE / 2014-000343-32-DE MK-5172-062. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000343-32-NL>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

156. WHO ICTRP 2019. Prospective study of Grazoprevir and Elbasvir for HCV genotype 1 infected Japanese patients: JPRN-UMIN000025191. Osaka City University and affiliated (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025191>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E6.

157. WHO ICTRP 2019. Safety and efficacy of Grazoprevir and Elbasvir combination therapy for hemodialyzed patients with genotype 1 chronic hepatitis C infection: JPRN-UMIN000025784. Graduate School of Medicine, (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025784>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

158. WHO ICTRP 2020. 8 Weeks Versus 12 Weeks of Elbasvir/Grazoprevir in Treatment-naïve CHC With Mild Fibrosis: NCT03186365 / MISP-55740. Kaohsiung Medical University Chung-Ho Memorial Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03186365>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

159. WHO ICTRP 2020. A Clinical Trial of 16 Weeks of Duration to Evaluate Retreatment With Elbasvir/Grazoprevir Plus Sofosbuvir and Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C Genotypes 1,4 Who Have Failed to Treat With a Regime Based on an Inhibitor of the NS5A: NCT03105349 / GESIDA 9516. Fundacion SEIMC-GESIDA (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03105349>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E2.

160. WHO ICTRP 2020. A Prospective Cohort Study to Improve HCV Care in Dialysis Patients: NCT03791814 / MATCH-D study. Albert Einstein Healthcare Network (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03791814>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
161. WHO ICTRP 2020. A Single-arm Evaluation of the Effect of HCV Treatment on Cardiovascular Disease Risk: NCT03585101 / 18-000650. University of California, Los Angeles (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03585101>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
162. WHO ICTRP 2020. A Study for G1b CHC Patients With CKD-3 Treated With Grazoprevir Plus Elbasvir: NCT03144635 / KULDS-001. Kyushu University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03144635>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
163. WHO ICTRP 2020. A Study of the Combination Regimen Grazoprevir (MK-5172) and Elbasvir (MK-8742) ± Ribavirin in Participants With Chronic Hepatitis C (MK-5172-035): NCT01717326 / 2012-003354-89;5172-035 / 2012-003354-89 5172-035. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01717326>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
164. WHO ICTRP 2020. Administration of Zepatier (Grazoprevir Plus Elbasvir) in Chronic Hemodialysis (HD) Patients With Hepatitis C: NCT03365635 / 828322. University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03365635>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
165. WHO ICTRP 2020. An Efficacy and Safety Study of Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) in the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype (GT)1, 4, or 6 Infection in Treatment-Naïve Participants Who Are on Opiate Substitution Therapy (MK-5172-062): NCT02105688 / 2014-000343-32;MK-5172-062;5172-062 / 2014-000343-32 5172-062 MK-5172-062. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02105688>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
166. WHO ICTRP 2020. An Efficacy and Safety Study of Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) in the Treatment of Chronic Hepatitis C Virus in Participants Who Are Co-Infected With Human Immunodeficiency Virus:C-EDGE CO-INFXN (MK-5172-061): NCT02105662 / 2014-000342-30;5172-061 / 2014-000342-30 5172-061. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02105662>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

167. WHO ICTRP 2020. An efficacy study of combined oral doses of glecaprevir/pibrentasvir and sofosbuvir for 16 weeks in hepatitis C patients with documented NS5A resistance who did not respond to previous treatment: ACTRN12620000794909 / Nil known. Auckland District Health Board (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620000794909>, abgerufen am: 20.09.2021.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

168. WHO ICTRP 2020. ATTIC - Access To Treat in the Community: NCT03797066 / KCHATTIC01. King's College Hospital NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03797066>, abgerufen am: 20.09.2021.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

169. WHO ICTRP 2020. Bioequivalence Study of Crushed Elbasvir/Grazoprevir Compared to the Whole Tablet: NCT03817619 / UMCN-AKF 17.01. Radboud University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03817619>, abgerufen am: 20.09.2021.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

170. WHO ICTRP 2020. Clinical Trial to eLIminate HCV-infection in Treatment-naïve, Renally Impaired EgyptiAn Patients on Renal Dialysis, With Chronic Hepatitis C Genotype 4: NCT03381859 / HP-00076974. University of Maryland, Baltimore (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03381859>, abgerufen am: 20.09.2021.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

171. WHO ICTRP 2020. Direct-acting Antiviral Therapy to Prevent HCV Infection for HCV Positive Donor to HCV Negative Recipient Kidney Transplant: NCT03093740 / 2017P000301. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03093740>, abgerufen am: 20.09.2021.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

172. WHO ICTRP 2020. Drug-Drug Interactions of Grazoprevir/Elbasvir in Taiwan: NCT03706222 / MISP#57751. National Cheng-Kung University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03706222>, abgerufen am: 20.09.2021.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

173. WHO ICTRP 2020. Dutch Acute HCV in HIV Study (DAHHS-2): Grazoprevir/Elbasvir for Acute HCV: NCT02600325 / NL2015-003210-24. Erasmus Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02600325>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

174. WHO ICTRP 2020. EBR/GZR for HCV-1b Patients Receiving Hemodialysis: NCT03420300 / 201709053MIPC. National Taiwan University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03420300>, abgerufen am: 20.09.2021.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

175. WHO ICTRP 2020. Effectiveness, Safety and Clinical Outcomes of Elbasvir/Grazoprevir: Results From a Spanish Real World Cohort: NCT03111966 / 0001. Hepa C (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03111966>, abgerufen am: 20.09.2021.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

176. WHO ICTRP 2020. Efficacy and Safety of Combination Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) + Ribavirin (RBV) in Genotype 2 Hepatitis C Infection (MK-5172-047): NCT01932762 / 2013-002169-21;5172-047 / 2013-002169-21 5172-047. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01932762>, abgerufen am: 20.09.2021.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

177. WHO ICTRP 2020. Efficacy and Safety of Combination Grazoprevir (MK-5172)/Elbasvir (MK-8742) Versus Sofosbuvir + Pegylated Interferon + Ribavirin in Hepatitis C Virus Genotype 1, 4 or 6 Infection (MK-5172-077): NCT02358044 / 2014-003836-38;5172-077 / 2014-003836-38 5172-077. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02358044>, abgerufen am: 20.09.2021.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

178. WHO ICTRP 2020. Efficacy and Safety of Elbasvir (MK-8742) + Grazoprevir (MK-5172) in Treatment-Naïve/Treatment-Experienced (TN/TE) French Participants With Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 4 (GT4) Infection (MK-5172-096): NCT03111108 / 2016-001159-37;MK-5172-096;5172-096 / 2016-001159-37 5172-096 MK-5172-096. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03111108>, abgerufen am: 20.09.2021.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

179. WHO ICTRP 2020. Efficacy and safety of elbasvir and grazoprevir in patients with chronic hepatitis C: JPRN-UMIN000025050. Osaka University Graduate School of Medicine, Department of Gastroenterology and Hepatology (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025050>, abgerufen am: 20.09.2021.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

180. WHO ICTRP 2020. Efficacy and Safety of Elbasvir/Grazoprevir Treatment in Chinese Patients with Hepatitis C Virus Genotype 1b: A Retrospective Study: ChiCTR2000032528. The Second Affiliated Hospital of Lanzhou University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000032528>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
181. WHO ICTRP 2020. Efficacy and Safety of Grazoprevir (MK-5172), Elbasvir (MK-8742), and Sofosbuvir for Chronic Infection With Hepatitis C Virus Genotypes 1 and 3 (MK-5172-074): NCT02133131 / 5172-074. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02133131>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
182. WHO ICTRP 2020. Efficacy and Tolerability of Grazoprevir and Elbasvir in Patients With Chronic Genotype 1 HCV and HIV Co-infection: NCT03098121 / TYGH105034. Taoyuan General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03098121>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
183. WHO ICTRP 2020. Efficacy of GZR/EBR in Early Chronic Hepatitis C in HIV/HCV Co-infected Patients: NCT02897596 / EARLY-HEP-C. Fundacion Clinic per a la Recerca Biomédica (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02897596>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
184. WHO ICTRP 2020. eGFR Evolution in HCV Patients Receiving SOF-based or SOF-free DAAs: NCT04047680 / 201509009RINB. National Taiwan University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04047680>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
185. WHO ICTRP 2020. Eight Weeks of Elbasvir/Grazoprevir in the Treatment of HCV Genotype 4: NCT03578640 / 18-226. King Fahad Medical City (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03578640>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
186. WHO ICTRP 2020. Elbasvir (EBR)/Grazoprevir (GZR) in Pediatric Participants With Chronic Hepatitis C Infection (MK-5172-079): NCT03379506 / 2015-003006-16;MK-5172-079;5172-079 / 2015-003006-16 5172-079 MK-5172-079. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03379506>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E6.

187. WHO ICTRP 2020. Elbasvir/Grazoprevir (EBR/GZR) and Sofosbuvir (SOF) With and Without Ribavirin (RBV) in Cirrhotic Subjects With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 3 (GT3) Infection (MK-5172-083): NCT02601573 / 2015-003187-37;MK-5172-083;5172-083 / 2015-003187-37 5172-083 MK-5172-083. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02601573>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
188. WHO ICTRP 2020. Elbasvir/Grazoprevir Fixed-Dose Combination for 8 Weeks in G1b Treatment-Naïve, HCV-Infected Patients: NCT03496233 / 2017- 003710 -58. Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone Palermo (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03496233>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
189. WHO ICTRP 2020. Examination of virological response and predictive factors in Elbasvir/Grazoprevir combination therapy for genotype1 infected chronic hepatitis C patients: JPRN-UMIN000029262. Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029262>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
190. WHO ICTRP 2020. Exploring Renal Transplants Using Hepatitis C Infected Donors for HCV-negative Recipients: NCT02781649 / IRB00089751. Johns Hopkins University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02781649>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
191. WHO ICTRP 2020. Grazoprevir (MK-5172) and Elbasvir (MK-8742) Combination for Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1, 4, and 6 (MK-5172-065): NCT02252016 / 2014-002356-27;5172-065 / 2014-002356-27 5172-065. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02252016>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
192. WHO ICTRP 2020. Grazoprevir (MK-5172) and Elbasvir (MK-8742) Combination in Treatment-Naïve Hepatitis C Virus Participants (MK-5172-067): NCT02251990 / 5172-067. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02251990>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
193. WHO ICTRP 2020. Grazoprevir and Elbasvir Without Ribavirin for 12 Weeks in Patients With HCV-related Cryoglobulinemic Nephropathy: NCT03433326 / 56086. University of Florence (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03433326>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

194. WHO ICTRP 2020. HCV Treatment Immune Response With Grazoprevir/Elbasvir Before or After Renal Transplant: NCT02902120 / HP-00071069. University of Maryland, Baltimore (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02902120>, abgerufen am: 20.09.2021. Ausschlussgrund: Nicht E1.
195. WHO ICTRP 2020. HCV Treatment in a Low-threshold Clinic: NCT04063839 / 17_120. University Hospital, Akershus (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04063839>, abgerufen am: 20.09.2021. Ausschlussgrund: Nicht E1.
196. WHO ICTRP 2020. Hepatitis C (HCV) Cure and Kidney Health: NCT03407703 / 17-22790. San Francisco Veterans Affairs Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03407703>, abgerufen am: 20.09.2021. Ausschlussgrund: Nicht E1.
197. WHO ICTRP 2020. Hepatitis C Treatment in PWIDs: MAT or Syringe Exchange Assisted-therapy vs Standard of Care: NCT03093415 / CRS00002743. Oregon Health and Science University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03093415>, abgerufen am: 20.09.2021. Ausschlussgrund: Nicht E1.
198. WHO ICTRP 2020. Hepatitis C Virus Donor Positive Kidney Transplantation for Hepatitis C Virus Negative Recipients: NCT03249194 / HM20010320. Virginia Commonwealth University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03249194>, abgerufen am: 20.09.2021. Ausschlussgrund: Nicht E1.
199. WHO ICTRP 2020. HepATocellular Cancer Hcv Therapy Study: NCT04546802 / 288/18. Bayside Health (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04546802>, abgerufen am: 20.09.2021. Ausschlussgrund: Nicht E1.
200. WHO ICTRP 2020. Pembrolizumab With or Without Elbasvir/Grazoprevir and Ribavirin in Treating Patients With Advanced Refractory Liver Cancer: NCT02940496 / NCI-2016-01983;2016-0251;P30CA016672;2016-0251 / 2016-0251 NCI-2016-01983 P30CA016672. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02940496>, abgerufen am: 20.09.2021. Ausschlussgrund: Nicht E1.
201. WHO ICTRP 2020. Portal-724 MEMS for Medication Adherence Patients Taking HCV Medications: NCT02858050 / 13/16. Saint Michael's Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02858050>, abgerufen am: 20.09.2021. Ausschlussgrund: Nicht E1.

202. WHO ICTRP 2020. Preemptive Treatment With Grazoprevir and Elbasvir for Donor HCV Positive to Recipient HCV Negative Kidney Transplant: NCT02945150 / Merck MISP 54841;2016P002051 / 2016P002051 Merck MISP 54841. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02945150>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
203. WHO ICTRP 2020. Preemptive Zepatier Treatment in Donor HCV Positive to Recipient HCV Negative Cardiac Transplant: NCT03026023 / 2017P000074. Raymond T. Chung, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03026023>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
204. WHO ICTRP 2020. Real World Experience of Chronic Hepatitis C (CHC) Treatment in Israel: NCT03144440 / CMC-16-0096-CTIL. Carmel Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03144440>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E6.
205. WHO ICTRP 2020. Retrospective Efficacy and Safety Study With Elbasvir/Grazoprevir in HCV-infected Patients With Chronic Kidney Disease: NCT03145623 / RC31/17/0096. University Hospital, Toulouse (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03145623>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
206. WHO ICTRP 2020. Safety and Efficacy of Grazoprevir and Elbasvir for GT1 and GT6 With and Without HIV: NCT03037151 / HIV-NAT 245. The HIV Netherlands Australia Thailand Research Collaboration (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03037151>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
207. WHO ICTRP 2020. Safety and efficacy of grazoprevir/elbasvir in the treatment of acute hepatitis C in end-stage renal disease patients undergoing hemodialysis: a retrospective study based on medical records: ChiCTR2000034389. The Second Hospital of Nanjing (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000034389>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
208. WHO ICTRP 2020. Scale-up of Treatment of Hepatitis C Infection Among People Who Inject Drugs: NCT02940691 / VHCRP1510. Kirby Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02940691>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

209. WHO ICTRP 2020. Short Duration Therapy of Acute Hepatitis C Genotypes 1 or 4: NCT02886624 / IMEA 50. Institut de Médecine et d'Epidémiologie Appliquée - Fondation Internationale Léon M'Ba (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02886624>, abgerufen am: 20.09.2021. Ausschlussgrund: Nicht E1.
210. WHO ICTRP 2020. Study assessing the efficacy and tolerability of a new oral treatment containing grazoprevir (100mg) and elbasvir (50mg) used during 8 weeks in patients presenting acute hepatitis C (genotypes 1 or 4) and co-infected with human immunodeficiency virus (HIV): EUCTR2016-001125-13-FR / SAHIV-IMEA50. IMEA (Institut de Médecine et d'Epidémiologie Appliquée)-Fondation Léon M'Ba (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001125-13-FR>, abgerufen am: 20.09.2021. Ausschlussgrund: Nicht E1.
211. WHO ICTRP 2020. Study of Efficacy and Safety of Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) in Chronic Hepatitis C Participants With Child-Pugh (CP)-B Hepatic Insufficiency (MK-5172-059): NCT02115321 / 2014-000672-25;5172-059 / 2014-000672-25 5172-059. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02115321>, abgerufen am: 20.09.2021. Ausschlussgrund: Nicht E1.
212. WHO ICTRP 2020. Study of Efficacy and Safety of Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) With or Without Ribavirin for Participants With Hepatitis C Genotype 1, 4, or 6 Infections Who Have Failed Prior Treatment With Pegylated Interferon + Ribavirin (MK-5172-068): NCT02105701 / 2014-000824-12;5172-068 / 2014-000824-12 5172-068. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02105701>, abgerufen am: 20.09.2021. Ausschlussgrund: Nicht E1.
213. WHO ICTRP 2020. Study of Efficacy and Safety of Grazoprevir (MK-5172)/Elbasvir (MK-8742) Combination Regimen for Treatment-Naïve Participants With Chronic Hepatitis C Virus Genotypes 1, 4, and 6 (MK-5172-060): NCT02105467 / 2014-000137-22;5172-060 / 2014-000137-22 5172-060. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02105467>, abgerufen am: 20.09.2021. Ausschlussgrund: Nicht E1.
214. WHO ICTRP 2020. Study of Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) + Ribavirin in Participants With Chronic Hepatitis C Who Failed Prior Direct-Acting Antiviral Therapy (MK-5172-048): NCT02105454 / 2013-004213-41;5172-048 / 2013-004213-41 5172-048. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02105454>, abgerufen am: 20.09.2021. Ausschlussgrund: Nicht E1.

215. WHO ICTRP 2020. Study of Grazoprevir (MK-5172) and Elbasvir (MK-8742) in Japanese Participants With Chronic Hepatitis C (MK-5172-058): NCT02203149 / 142638;5172-058 / 142638 5172-058. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02203149>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
216. WHO ICTRP 2020. Study of Oral Treatments for Hepatitis C: NCT02786537 / 16-1234. University of Florida (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02786537>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
217. WHO ICTRP 2020. Study to Investigate the Efficacy of Elbasvir/Grazoprevir Fixed-Dose Combination for 8 Weeks in Treatment-Naïve, HCV GT1b-Infected Patients, With Non-severe Fibrosis: NCT02973503 / 2016-001363-37;CHU-0285 / 2016-001363-37 CHU-0285. University Hospital, Clermont-Ferrand (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02973503>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
218. WHO ICTRP 2020. Swiss HCVree Trial: NCT02785666 / BASEC 2016-00131. University of Zurich (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02785666>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
219. WHO ICTRP 2020. The Dublin Zepatier Study: NCT02895958 / ZEP-HEPC-001. Mater Misericordiae University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02895958>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
220. WHO ICTRP 2020. The Pharmacokinetics of Grazoprevir (MK-5172) and Elbasvir (MK-8742) in Participants With Renal Insufficiency (MK-5172-050): NCT01937975 / 5172-050. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01937975>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
221. WHO ICTRP 2020. Zepatier For Treatment Of Hepatitis C-Negative Patients Who Receive Heart Transplants From Hepatitis C-Positive Donors (HCV): NCT03146741 / 826708. University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03146741>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.
222. WHO ICTRP 2020. Zepatier in Patients With Substance Use: NCT04048850 / 2019-0478. University of Illinois at Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04048850>, abgerufen am: 20.09.2021.
Ausschlussgrund: Nicht E1.

223. WHO ICTRP 2021. A Direct observed therapy vs fortnightly Collection Study for HCV Treatment - ADVANCE HCV Study: NCT03236506 / 2017-001039-38;2016GA03 / 2016GA03 2017-001039-38. University of Dundee (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03236506>, abgerufen am: 20.09.2021. Ausschlussgrund: Nicht E1.
224. WHO ICTRP 2021. ATTIC - Access To Treat In the Community: EUCTR2018-002251-14-GB / KCHATTIC01. Kings College Hospital NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002251-14-GB>, abgerufen am: 20.09.2021. Ausschlussgrund: Nicht E1.
225. WHO ICTRP 2021. Cardiovascular Disease in HIV and Hepatitis C: Risk Outcomes After Hepatitis C Eradication: NCT03823911 / HP-00081300. University of Maryland, Baltimore (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03823911>, abgerufen am: 20.09.2021. Ausschlussgrund: Nicht E1.
226. WHO ICTRP 2021. Grazoprevir/Elbasvir for Genotype 1b Chronic Hepatitis C After Liver or Kidney Transplantation: NCT03723824 / SF18281A. Taichung Veterans General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03723824>, abgerufen am: 20.09.2021. Ausschlussgrund: Nicht E1.
227. WHO ICTRP 2021. The Combination Regimen of Elbasvir (EBR)/Grazoprevir (GZR) in Pediatric Participants with Chronic Hepatitis C Infection: EUCTR2015-003006-16-DE / 5172-079;110,261. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003006-16-DE>, abgerufen am: 20.09.2021. Ausschlussgrund: Nicht E6.
228. WHO ICTRP 2021. Transplanting Hepatitis C Kidneys Into Negative Kidney Recipients: NCT02743897 / 823833. University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02743897>, abgerufen am: 20.09.2021. Ausschlussgrund: Nicht E1.
229. WHO ICTRP 2021. Transplanting Hepatitis C Lungs Into Negative Lung Recipients: NCT03724149 / 829397. University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03724149>, abgerufen am: 20.09.2021. Ausschlussgrund: Nicht E1.

230. WHO ICTRP 2021. VBMI to Increase Treatment Completion With MK-MK-5172/MK-8742 Among Veterans With Active Substance Use Disorders Genotype 1 Chronic Hepatitis C: NCT02823457 / 53635. G.V. (Sonny) Montgomery VA Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02823457>, abgerufen am: 20.09.2021.

Ausschlussgrund: Nicht E1.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-42 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 4-42 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-42 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MK-5172-079

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	A Phase 2b Clinical Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of the Combination Regimen of Elbasvir (EBR)/Grazoprevir (GZR) in Participants Aged 3 to less than 18 Years with Chronic Hepatitis C Infection. Die Studie ist eine abgeschlossene, nicht-randomisierte, multizentrische, offene Phase-IIb-Studie mit EBR/GZR für Kinder in drei Alterskohorten von drei bis unter 18 Jahre mit chronischer Hepatitis C-Infektion der Genotypen 1b/1 andere, des Genotyps 1a ohne resistenzassoziierte Varianten des Nicht-strukturellen Protein 5A (NS5A RAS) an den Positionen 28, 30, 31 und/oder 93 zu Baseline, oder des Genotyps 4. Alle Teilnehmer erhielten EBR/GZR, entweder als Fix-Dosiskombinationstablette oder als pädiatrische Formulierung (Granulat), für 12 Wochen mit anschließender 24-wöchiger Nachbeobachtung. Ziel der Studie war die Bewertung der Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von EBR/GZR in dieser Patientenpopulation.
Einleitung		
2	Hintergrund	Kindern und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis C (CHC) drohen die gleichen gesundheitlichen Langzeitfolgen wie Erwachsenen, wie fortschreitende Leberschäden, Zirrhose und hepatozelluläres Karzinom (HCC). Das Therapieziel bei der chronischen Hepatitis C ist die Eradikation des Virus, um damit die fortschreitende Leberschädigung aufzuhalten.
Methoden		
3	Teilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, sampling method, Rekrutierungsaufbau)	Die Studie wurde an 15 Zentren in vier Ländern durchgeführt (Deutschland, Polen, Schweden, USA). Sie umfasst insgesamt 57 Patienten in drei Alterskohorten: • 22 Patienten in Kohorte 1 (12 Jahre bis < 18 Jahre) • 17 Patienten in Kohorte 2 (7 Jahre bis < 12 Jahre) • 18 Patienten in Kohorte 3 (3 Jahre bis < 7 Jahre) Für jede Alterskohorte wurde eine Mini-Alterskohorte (MC) von 7 Patienten rekrutiert, bevor weitere Patienten in die erweiterte Alterskohorte (EC) eingeschlossen wurden. Die Rekrutierung erfolgte zeitlich versetzt, beginnend mit Kohorte 1. Einschlusskriterien: • HCV-RNA (≥ 1.000 IE/ml im Blut) zu Screening • Dokumentierte chronische HCV-Infektion des Genotyps 1 oder 4: - Positiv für Anti-HCV Antikörper, HCV-RNA oder HCV Genotyp 1 oder Genotyp 4 mindestens 6 Monate vor Tag 1, oder - Positiv für Anti-HCV Antikörper oder HCV-RNA mit einer Leberbiopsie einer HCV-Infektion entsprechend (wie z.B. Nachweis von Fibrose) vor Tag 1. • Bei Patienten mit Genotyp 4: HCV-RNA < 800,000 IE/ml zu Screening.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Bei Patienten mit Genotyp 1a: kein Nachweis für NS5A RAS an den Positionen 28, 30, 31, und/oder 93 zu Screening - Stadium der Lebererkrankung: - Keine Leberzirrhose (F0 bis F3) - Leberbiopsie innerhalb der letzten 24 Monate vor Tag 1 zeigt keine Leberzirrhose - FibroScan® innerhalb der letzten 12 Monate zeigt $\leq 12,5$ kPa (nur bei Patienten zwischen 12 und < 18 Jahre) - Bei Nichtvorliegen der beiden angeführten Kriterien, kann das Nichtvorhandensein einer Leberzirrhose durch den Prüfarzt nach klinischen Standards festgestellt werden, welche die ärztliche Untersuchung zu Screening in Kombination mit Laborauswertungen zu Screening und/oder die Bildgebung innerhalb von 6 Monaten umfasst. - Leberzirrhose (F4) - Leberbiopsie vor Tag 1 zeigt eine Leberzirrhose - FibroScan® innerhalb der letzten 12 Monate zeigt $> 12,5$ kPa (nur bei Patienten zwischen 12 und < 18 Jahre) - Bei Nichtvorliegen der beiden angeführten Kriterien, kann eine Leberzirrhose durch den Prüfarzt nach klinischen Standards festgestellt werden, welche die ärztliche Untersuchung zu Screening in Kombination mit zurückliegenden oder aktuellen Laborauswertungen und/oder die bestätigende Bildgebung einer Leberzirrhose (z.B. verhärtete oder vergrößerte Leber, Splenomegalie) umfasst. Anmerkung: Einschluss in die Mini-Alterskohorten ist auf nicht zirrhotische Patienten beschränkt. - Der Behandlungsstatus der Patienten entspricht einem der folgenden: - Genotyp 1 und Genotyp 4: Therapienaiv (zu allen Anti-HCV-Behandlungen) - Nur Genotyp 1: Therapieerfahren (Therapieversagen während/nach einer Behandlung mit IFN oder Peg-IFN mit/ohne Ribavirin). Patienten dürfen keine Behandlung mit einer HCV spezifischen direkt-wirkende, antivirale Substanz (DAA) erhalten haben. - Männlich oder weiblich, Alter von 3 bis < 18 Jahre bei Unterzeichnung der Einwilligungserklärung. - Für Patienten der Mini-Alterskohorten: - Gewicht: - Alterskohorte 1: ≥ 32 kg - Alterskohorte 2: ≥ 19 kg - Alterskohorte 3: ≥ 12 kg - Nicht-asiatischer Abstammung - Weibliche Studienteilnehmer: nicht schwanger, nicht stillend, sowie eines der folgenden Kriterien:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Nicht im gebärfähigen Alter oder - Patientin im gebärfähigen Alter stimmten zu eine Verhütungsmethode während der Behandlungsphase sowie 14 Tage danach anzuwenden. • Schriftliche Einverständniserklärung des/der gesetzliche(n) Vertreter des Teilnehmers für die Studie und, falls zutreffend, schriftliche Einverständniserklärung des Teilnehmers. • Nur für Patienten der Alterskohorte 1: Teilnehmer muss in der Lage sein, vor Zuteilung die Placebo-Tablette zur EBR/GZR Fix-Dosiskombinationstablette zu schlucken. <u>Ausschlusskriterien:</u> • Anzeichen einer dekompensierten Lebererkrankung, die sich durch das Vorhandensein oder die Vorgeschichte von Aszites, Ösophagus- oder Magenvarizenblutungen, hepatischer Enzephalopathie oder andere Anzeichen oder Symptome einer fortgeschrittenen Lebererkrankung äußert. • Zirrhotisch UND Child-Turcotte-Pugh-Score > 6, entsprechend Child Class B oder C. • HIV-koinfiziert. • Nachweis einer vergangenen oder bestehenden Hepatitis B Infektion zu Screening. • Vorerkrankung eines Tumors (≤ 5 Jahre) oder wird wegen anderer aktiven oder Verdacht auf bösartige Erkrankungen einschließlich HCC untersucht. • Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Behandlungszeit und mindestens 14 Tage danach eine Schwangerschaft erwarten oder Eizellen spenden wollen. • Teilnehmer, mit einer der folgenden Konditionen: - Organtransplantate, außer Netzhaut- und Haartransplantate, - Schlechter venöser Zugang, der die erforderliche routinemäßige Blutabnahme verhindert, - Vorgeschichte von Magenoperationen oder Malabsorptionsstörungen, - Vorliegen von oder Untersuchung auf kardiale Anomalien/Funktionsstörungen, die die Behandlung, die Beurteilung oder die Einhaltung des Protokolls beeinträchtigen könnten (u.a. instabile Angina pectoris, instabile kongestive Herzinsuffizienz, instabile Arrhythmie), - Jeder schwerwiegende medizinische Zustand, jede klinisch bedeutsame Krankheit (außer HCV), Labor- oder Elektrokardiogramm (EKG)-Abnormalitäten vor der Studie oder eine Krankheitsgeschichte, einschließlich Gedeihstörung, die nach Ansicht des Prüfarztes die Behandlung des Teilnehmers, die Beurteilung oder die Einhaltung des Prüfplans beeinträchtigen bzw. die Ergebnisse der Studie verfälschen oder ein zusätzliches Risiko bei der Verabreichung des Studienmedikaments für den Teilnehmer darstellen könnte, - Medizinische Vorgeschichte, die drei Monate vor Studieneinschluss zu einer Hospitalisierung führte,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Gesundheitszustand, der während der Studiendauer zu einer Hospitalisierung führen kann, - Gesundheitszustand, der die chronische systemische Verabreichung von Kortikosteroiden, Tumornekrosefaktor-Antagonisten oder anderen immunsuppressiven Medikamenten innerhalb der 24 Wochen Follow-Up erfordert/erfordern wird, - Lebensbedrohliche Nebenwirkungen während der Screening Periode, - Vorgeschichte einer chronischen Hepatitis, die nicht von dem HCV verursacht ist. • Schwangere Frauen. • Einnahme oder geplante Einnahme der in der Studie verbotenen Arzneimittel. • Vorangegangene Behandlung mit HVC DAA. • Teilnahme an einer anderen Studie mit einem experimentellen Produkt innerhalb der 30 Tage vor der Einwilligungserklärung bzw. Patienten, die 24 Wochen nach Studienteilnahme der Teilnahme an einer anderen Studie nicht entsagen. • Bestimmte Laborwerte zum Zeitpunkt des Screenings, die den Ausschluss von der Studie zur Folge haben. • Bedeutsame emotionale Probleme oder klinisch signifikante psychiatrische Erkrankung, welche die regelhafte Teilnahme an der Studie beeinträchtigen können. • Klinisch bestätigter Drogen- oder Alkoholmissbrauch innerhalb von 12 Monaten nach dem Screening. • Patient ist oder hat einen nahen Familienangehörigen, der als Mitarbeiter des Prüfzentrums oder des Sponsors in die Studie involviert ist.
4	Intervention	Alle Patienten erhielten EBR/GZR für 12 Wochen mit einer anschließenden Nachbeobachtungsphase von 24 Wochen. 12 bis < 18 Jahre: • Tablette mit 50 mg/100 mg EBR/GZR einmal täglich oral. Zu Screening wurde den Patienten einmalig eine Placebo Tablette mit identischer Größe und Form zu EBR/GZR gegeben, um sicherzustellen, dass der Teilnehmer in der Lage ist, eine Tablette zu schlucken. 7 bis < 12 Jahre: • 30 mg EBR und 60 mg GZR einmal täglich jeweils als Granulat zur oralen Einnahme. 3 bis < 7 Jahre: • Mini-Kohorte, Patienten < 20 kg: 15 mg EBR und 30 mg GZR einmal täglich jeweils als Granulat zur oralen Einnahme. • Mini-Kohorte, Patienten ≥ 20 kg: 15 mg EBR und 50 mg GZR einmal täglich jeweils als Granulat zur oralen Einnahme. • Erweiterte Alterskohorte: 25 mg EBR und 50 mg GZR einmal täglich jeweils als Granulat zur oralen Einnahme.
5	Ziele	Primäres Ziel ^b :

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Untersuchung der Pharmakokinetik von EBR und GZR bei Kindern und Jugendlichen. Sekundäre Ziele^b: - Sicherheit und Verträglichkeit einer 12-wöchigen Behandlung mit EBR/GZR bei Kindern und Jugendlichen. - Evaluierung der Wirksamkeit einer 12-wöchigen Behandlung mit EBR/GZR bei Kindern und Jugendlichen, anhand des Anteils der Patienten mit dauerhaftem virologischen Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende (SVR12). Explorative Ziele: - Bewertung der Wirksamkeit einer 12-wöchigen Behandlung mit EBR/GZR bei Kindern und Jugendlichen, anhand des Anteils der Patienten mit dauerhaftem virologischen Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende (SVR24)^b. - Evaluierung entstehender NS3 und NS5A RAS bei Studienteilnehmern mit virologischem Versagen. - Untersuchung der Geschmacksakzeptanz der Behandlung mit EBR/GZR. - Beurteilung des Wachstums der Kinder, die mit EVR/GZR behandelt wurden.
6	Zielkriterien	Primärer Endpunkt - Zu Woche 4 wird die area under the concentration-time curve über 24 Stunden nach Dosiserhalt (Week 4 AUC₀₋₂₄), die beobachtete maximale Wirkstoffkonzentration (C_{max}), die Wirkstoffkonzentration unmittelbar vor der nächsten Dosis (C_{trough}) und die scheinbare Clearance (Clearance/Bioavailability, CL/F) gemessen. Sekundäre Endpunkte - Anzahl der Patienten mit einem unerwünschten Ereignis. - Anzahl der Patienten, die aufgrund unerwünschter Ereignisse die Studienmedikation abbrechen. - SVR12: definiert als HCV-RNA unter der Nachweisgrenze (Lower Level of Quantification; LLoQ) (entweder unquantifizierbare Detektion des Virus [TD(u)] oder Nicht-Detektion des Virus [TND]) 12 Wochen nach Therapieende. Explorative Endpunkte: - SVR24: definiert als HCV-RNA < LLOQ (entweder TD[u] oder TND) 24 Wochen nach Therapieende. - Behandlungsbedingte RAS durch EBR/GZR. - Punktestand auf der Geschmacksakzeptanzskala. - Änderung der Größe und des Gewichts gegenüber Baseline (nach Alter).
7	Fallzahlbestimmung (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien)	Bei der gegebenen Stichprobengröße und der angenommenen Variabilität zwischen den Probanden besteht eine ~80%ige Wahrscheinlichkeit, dass das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) für den primären Endpunkt AUC₀₋₂₄ innerhalb des Bereichs ± 25 - 204 % des beobachteten geometrischen Mittels liegen wird. Für die hier betrachtete Kohorte 1 bedeutet das: Bei 22 Patienten liegt die Wahrscheinlichkeit bei ~80 %, dass die untere und obere

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Grenze des 95 %-KI für EBR bzw. GZR AUC ₀₋₂₄ innerhalb von ± 25 % bzw. ± 44 % des beobachteten geometrischen Mittels liegt.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion)	Die Patienten wurden in drei verschiedenen Alterskohorten eingeschlossen: 12 bis < 18 Jahre (Kohorte 1); 7 bis < 12 Jahre (Kohorte 2); 3 bis < 7 Jahre (Kohorte 3). Die Zuordnung der Behandlung erfolgte nicht-randomisiert mittels eines interaktiven Sprachdialogsystems/webbasierten interaktiven Dialogsystems.
9	Verblindung	Keine Verblindung (offene Studie)
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit ist der Patient. Jeder Patient wurde in den entsprechenden Analysesets erfasst und bewertet.
11	Statistische Methoden	Analysepopulationen: • Per-Protocol (PP): Umfasst alle Patienten, mit Daten zur Pharmakokinetik zu Woche 4 und ausreichender Compliance zum Protokoll. Für die Analyse der Pharmakokinetik herangezogen. • Full Analysis Set (FAS): Umfasst alle 57 eingeschlossenen Patienten, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Für die Wirksamkeitsanalysen herangezogen. • All Subjects as Treated (ASaT): Umfasst alle 57 eingeschlossenen Patienten, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Für die Sicherheitsanalysen herangezogen. Die Ergebnisse wurden nach Alterskohorten (12 bis < 18 Jahre, 7 bis < 12 Jahre, 3 bis < 7 Jahre) dargestellt und jeweils getrennt für die Patienten der erweiterten Alterskohorten und der Mini-Alterskohorten berichtet. Die Ergebnisse einer Alterskohorte wurden zusammen dargestellt, es erhielten alle Studienteilnehmer dieser Altersgruppe dieselbe Dosierung. Der Anteil der Patienten, die eine SVR12 und SVR24 erreichten, wurde anhand des 95 %-Konfidenzintervalls nach der Clopper-Pearson Methode berechnet. Die Sicherheitsanalyse erfolgte in zwei Kategorien. Die Kategorie erster Ordnung beinhaltet: • Ereignisse von klinischem Interesse, • unerwünschte Ereignisse, • therapiebedingte unerwünschte Ereignisse, • schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, • schwerwiegende therapiebedingte unerwünschte Ereignisse, • schwere unerwünschte Ereignisse, und • unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studie führen. Der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen erster Ordnung wurde mittels Punktschätzer dargestellt. Die Kategorie zweiter Ordnung umfasste unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse, Vitalwerte und Standardlaborauswertungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		zur Erfassung der Sicherheit zu verschiedenen Zeitpunkten. Der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen zweiter Ordnung wurde mittels Punktschätzer dargestellt. Um die Konsistenz des Ansprechens über verschiedene Subgruppen hinweg zu beurteilen, wurde die SVR12-Rate und die zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle für jede Kategorie der folgenden Subgruppen geplant: • Geschlecht (männlich, weiblich) • Genotypen (Genotyp 1a, Genotyp 1 nicht-a, Genotyp 4) • Alter (3 bis <7 Jahre, 7 bis <12 Jahre, 12 bis <18 Jahre) • Ausgangsviruslast ($\leq 800,000$ IE/ml, $> 800,000$ IE/ml; ≤ 2 million IE/ml, > 2 million IE/ml) • Stadium der Fibrose (nicht-zirrhatisch, zirrhatisch) • Vorherige Therapie (therapienaive, therapieerfahren)
Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	• Gescreent: N = 78 • Ausgeschlossen: N = 21 (Fehler beim Screening, Zustimmung von einem Elternteil oder Erziehungsberechtigten zurückgezogen) • Eingeschlossen: N = 57 - Alterskohorte 1: N = 22 (Mini: 9, Erweitert: 13) - Alterskohorte 2: N = 17 (Mini: 8, Erweitert: 9) - Alterskohorte 3: N = 18 (Mini < 20 kg: 6, Mini $\geq$ 20 kg: 1, Erweitert: 11) • Die Anzahl der Patienten pro Analyseset: - Alterskohorte 1: N = 22 - Alterskohorte 2: N = 17 - Alterskohorte 3 - Mini: N = 7 - Alterskohorte 3 - Erweitert: N = 11 • Data cut-off der Studienberichte: 10. April 2020 und 20. August 2020. • Für die Erstellung der Studienberichte hatten alle 57 Patienten die Behandlung von 12 Wochen bereits abgeschlossen. Studienbericht 1 umfasst Ergebnisse zur Pharmakokinetik, Sicherheit und SVR12; der finale Studienbericht enthält Ergebnisse zur Sicherheit und SVR24. Kein Patient hatte die Behandlung abgebrochen. Das Flow-Chart ist im Anschluss an diese Tabelle dargestellt.
13	Aufnahme/Rekrutierung	Die Studie ist abgeschlossen. • Studienstart (Erster Patient, erster Besuch): 01. Februar 2018 • Studienende (Letzter Patient, letzter Besuch): 23. Juli 2020
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	Das mediane Alter der eingeschlossenen Patienten zwischen 3 Jahren bis einschließlich 17 Jahren lag bei 9,0 Jahren. Bei einer Geschlechterverteilung von 49,1 % (Männer) zu 50,9 % (Frauen), war die Mehrheit der Teilnehmer weiß, nicht hispanisch oder nicht

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		lateinamerikanisch und hatte eine HCV-Infektion des Genotyp 1a oder des Genotyps 1b.
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	Nicht zutreffend.
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	Alle 57 Patienten wurden in die Analyse zur Pharmakokinetik, sowie die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen eingeschlossen.
17	Ergebnisse und Schätzmethode	Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3.1
18	Zusätzliche Analysen	Es wurden regelmäßig Sicherheitsanalysen durch ein unabhängiges, externes Data Monitoring Committee durchgeführt. Dies ergänzt die routinemäßige hausinterne medizinische Überwachung.
19	Unerwünschte Ereignisse	Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3.2
Diskussion		
20	Interpretation (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Es erreichten alle Patienten der Gesamtpopulation (3 bis < 18 Jahren) die SVR12 und alle bis auf einen Patienten ^c die SVR24. Keiner der Patienten erlitt 24 Wochen nach Therapieende einen virologischen Rückfall. Die 12-wöchige Behandlung mit EBR/GZR bei pädiatrischen Patienten mit chronischer HCV-Infektion weist ein gutes Sicherheitsprofil auf.
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Die Studie ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Es liegen Daten aus deutschen Zentren bzw. von Patienten aus Deutschland vor.
22	Bewertung der Evidenz	Nicht zutreffend.
a: nach TREND 2004 b: nach Alter gruppiert c: Der Teilnehmer der Alterskohorte 2 erschien aufgrund der COVID-19-Pandemie nicht zur HCV-RNA-Blutabnahme und wurde gemäß SAP als Teilnehmer mit Therapieversagen behandelt ASaT: All-Subjects-as-Treated; AUC₀₋₂₄: Area under the time-concentration curve über 24 Stunden; CL/F: Clearance/Bioavailability; C_{max}: maximale beobachtete Wirkstoffkonzentration; C_{trough}: Wirkstoffkonzentration unmittelbar vor der nächsten Dosis; DAA: direkt-wirkende antivirale Substanz; EBR: Elbasvir; FAS: Full Analysis Set; GZR: Grazoprevir; HCC: hepatozelluläres Karzinom; HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IE/ml: Internationale Einheit pro Milliliter; IFN: Interferon; Kg: Kilogramm; kPa: Kilopascal; LLoQ: Lower Level of Quantification; NS5A RAS: resistenzassoziierte Varianten des Nicht-strukturellen Protein 5A; Peg IFN: Pegyliertes Interferon; PP: Per-Protocol; RNA: Ribonukleinsäure; SVR12/SVR24: Dauerhaftes virologisches Ansprechen 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende; TD(u): unquantifizierbare Detektion des Virus; TND: Nicht-Detektion des Virus; USA: United States of America		

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

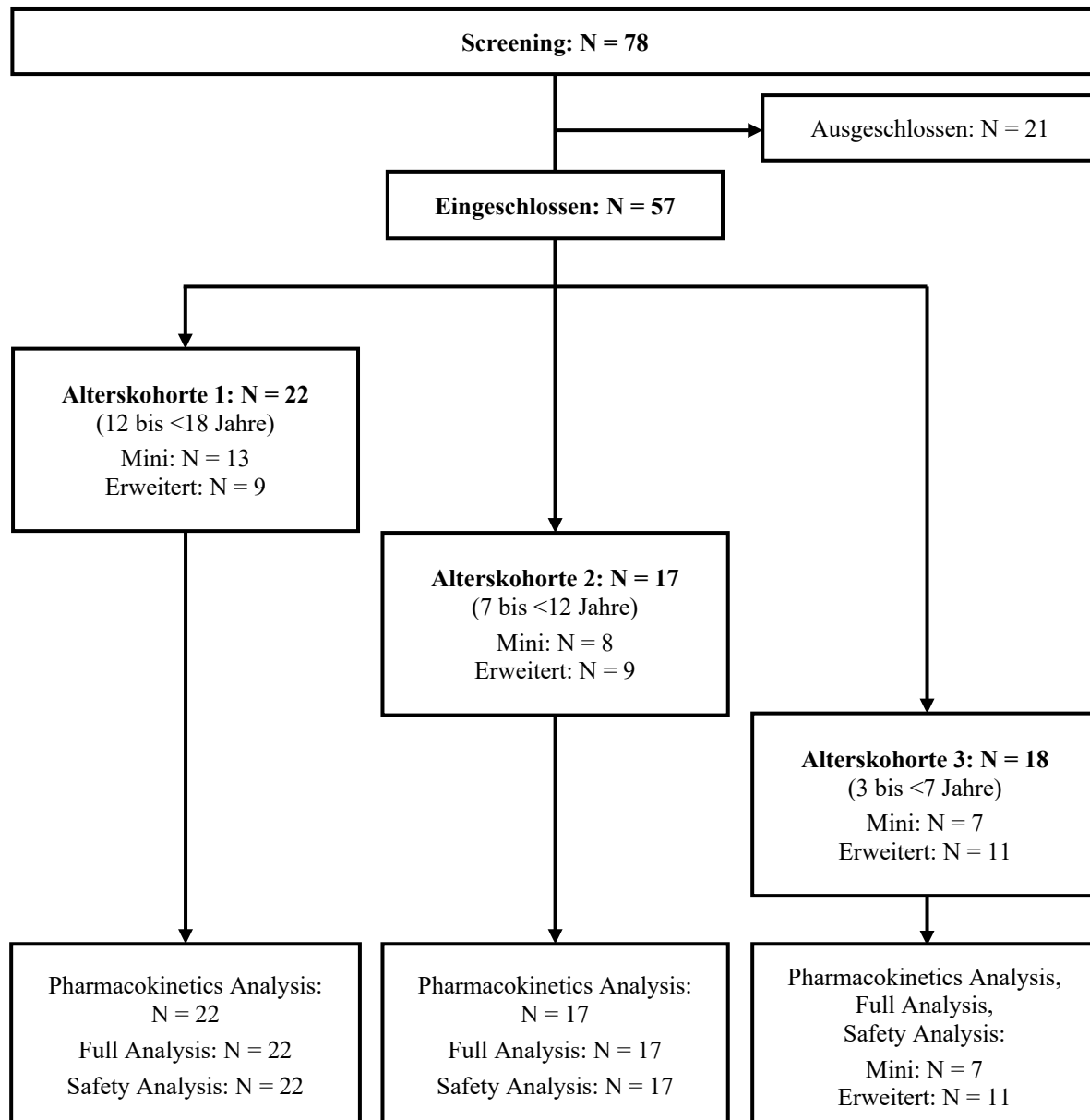


Abbildung 4-3 (Anhang): Flowchart zur Studie MK-5172-079

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-43 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MK-5172-079

Studie: MK-5172-079 _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienberichte und Studienprotokoll	MK-5172-079

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

 Es handelt sich um eine nicht-randomisierte, nicht kontrollierte, offene multizentrische klinische Phase IIb-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 Es lagen keine unterschiedlichen Behandlungsarme vor; jedoch wurden unterschiedliche Alterskohorten in die Studie eingeschlossen.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da es sich um eine nicht kontrollierte Studie handelt.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen nicht verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie MK 5172 079 handelt es sich um eine nicht-randomisierte, nicht kontrollierte Studie. Eine Beurteilung der adäquaten Erzeugung einer Randomisierungssequenz sowie der Verdeckung der Gruppenzuteilung entfällt. Aufgrund des offenen Studiendesigns waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Laut Dossievorlage gelten die Ergebnisse solcher Studien aufgrund des Studiendesigns generell als hoch verzerrt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Da ausschließlich eine nicht-randomisierte Studie in der vorliegenden Nutzenbewertung verfügbar ist und somit ein erhöhtes Verzerrungspotential auf Studienebene vorhanden ist, ist eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht zielführend. Auf entsprechende Angaben im Anhang 4-F wird ebenfalls verzichtet. Unabhängig davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossene Studie auf Studienebene bewertet, um sicherzustellen, dass keine relevante Verzerrung vorliegt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2).

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

1. Europäischen Union (EU) 2006. Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. Verfügbar unter: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1901&from=DE>, abgerufen am: 29.09.2021.
2. MSD Sharp & Dohme GmbH 2021. Fachinformation ZEPATIER®: Stand Oktober 2021. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 11.11.2021.
3. AbbVie 2021. Fachinformation Maviret®: Stand Juni 2021. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 04.10.2021.
4. GILEAD Sciences GmbH (Gilead) 2021. Fachinformation Harvoni®: Stand: August 2021. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 04.10.2021.
5. GILEAD Sciences GmbH (Gilead) 2021. Fachinformation Epclusa®: Stand: Juli 2021. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 04.10.2021.
6. Wong SS-L, Wilczynski NL, Haynes RB 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE*. Journal of the Medical Library Association; 94(4):451–5.
7. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N 2004. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Public Health; 94(3):361–6.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: Stand: 28. August 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2597/VerfO_2021-07-15_iK-2021-08-28.pdf, abgerufen am: 29.09.2021.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. Allgemeine Methoden. Version 6.0 vom 05.11.2020. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=180500, abgerufen am: 07.05.2021.

10. European Association for the Study of the Liver 2020. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series☆. *Journal of Hepatology*; 73(5):1170–218.
11. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Neumann UP, Schirmacher P, Schmidt H et al. 2018. S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) - Infektion“. *Z Gastroenterol*; 56(7):756–838.
12. FDA 2017. Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Drugs for Treatment Guidance for Industry: Stand: November 2017. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/chronic-hepatitis-c-virus-infection-developing-direct-acting-antiviral-drugs-treatment-guidance>, abgerufen am: 29.09.2021.
13. Chen J, Florian J, Carter W, Fleischer RD, Hammerstrom TS, Jadhav PR et al. 2013. Earlier sustained virologic response end points for regulatory approval and dose selection of hepatitis C therapies. *Gastroenterology*; 144(7):1450-1455.
14. Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS 2010. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 8(3):280-8, 288.e1.
15. European Medicines Agency (EMA) 2016. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical evaluation of direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis. Draft. EMEA/CHMP/EWP/30039/2008 Rev 1. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-evaluation-direct-acting-antivirals-treatment-chronic-hepatitis_en.pdf, abgerufen am: 29.09.2021.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre): Vom 21. Januar 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7235/2021-01-21_AM-RL-XII_Ledipasvir-Sofosbuvir_D-563_TrG.pdf, abgerufen am: 10.05.2021.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre): Vom 21. Januar 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7237/2021-01-21_AM-RL-XII_Sofosbuvir_D-562_TrG.pdf, abgerufen am: 10.05.2021.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Sofosbuvir/Velpatasvir (neues Anwendungsgebiet: (Chronische Hepatitis C, ≥ 6 und < 18 Jahre): Vom 1. April 2021. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/40->

268-7419/2021-04-01_AM-RL-XII_Sofosbuvir-Velpatasvir_nAWG_D-575_TrG.pdf, abgerufen am: 10.05.2021.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012. 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 1. März 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1888/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_TrG.pdf, abgerufen am: 10.05.2021.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012. 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. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1909/2012-03-29_AM-RL-XII_Telaprevir_TrG.pdf, abgerufen am: 10.05.2021.
21. Clopper CJ, Pearson ES 1934. The Use of Confidence or Fiducial Limits Illustrated in the Case of the Binomial. *Biometrika*; 26(4):404.
22. MSD Sharp & Dohme GmbH. Studienbericht MK-5172-079: A Phase 2b Clinical Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of the Combination Regimen of Elbasvir (EBR)/Grazoprevir (GZR) in Participants Aged 3 to less than 18 Years with Chronic Hepatitis C Infection (v01) [Data on file] 2020 2020.
23. MSD Sharp & Dohme GmbH. Studienbericht MK-5172-079: A Phase 2b Clinical Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of the Combination Regimen of Elbasvir (EBR)/Grazoprevir (GZR) in Participants Aged 3 to less than 18 Years with Chronic Hepatitis C Infection (v02) [Data on file] 2020 2020.
24. ClinicalTrialsGOV 2021. Elbasvir (EBR)/Grazoprevir (GZR) in Pediatric Participants With Chronic Hepatitis C Infection (MK-5172-079): NCT03379506 / 5172-079 2015-003006-16 MK-5172-079. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379506>, abgerufen am: 20.09.2021.
25. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 0000. A Phase IIb Clinical Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of the Combination Regimen of Elbasvir (EBR)/Grazoprevir (GZR) in Participants Aged 3 to less than 18 Years with Chro: 2015-003006-16 / 5172-079. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003006-16, abgerufen am: 20.09.2021.
26. WHO ICTRP 2020. Elbasvir (EBR)/Grazoprevir (GZR) in Pediatric Participants With Chronic Hepatitis C Infection (MK-5172-079): NCT03379506 / 2015-003006-16;MK-5172-079;5172-079 / 2015-003006-16 5172-079 MK-5172-079. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03379506>, abgerufen am: 20.09.2021.
27. WHO ICTRP 2021. The Combination Regimen of Elbasvir (EBR)/Grazoprevir (GZR) in Pediatric Participants with Chronic Hepatitis C Infection: EUCTR2015-003006-16-DE / 5172-079;110,261. Verfügbar unter:

- <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003006-16-DE>, abgerufen am: 20.09.2021.
28. Arzneimittelinformationssystem (AMIce) 2021. Zepatier 2015-003006-16: CSR Section 2 - Synopsis. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4042379-2-0-18432E-20210329143805.pdf>, abgerufen am: 20.09.2021.
29. Robert Koch-Institut (RKI) 2021. SurvStat@RKI 2.0: Abfragedatum: 21.05.2021. Verfügbar unter: <https://survstat.rki.de>, abgerufen am: 21.05.2021.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen): Vom 15. Februar 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3224/2018-02-15_AM-RL-XII_Ledipasvir-Sofosbuvir-nAWG_D-304_BAnz.pdf, abgerufen am: 26.04.2021.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Glecaprevir/Pibrentasvir (neues Anwendungsgebiet: chronische Hepatitis C, jugendliche Patienten 12 bis < 18 Jahre): Vom 17. Oktober 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3986/2019-10-17_AM-RL-XII_Glecaprevir-Pibrentasvir_D-441_BAnz.pdf, abgerufen am: 10.05.2021.
32. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) 1998. ICH Harmonised Tripartite Guideline - Statistical Principles For Clinical Trials E9. Verfügbar unter: https://database.ich.org/sites/default/files/E9_Guideline.pdf, abgerufen am: 10.05.2021.
33. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2009. Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung. HTA-Bericht 91. 2009. Verfügbar unter: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta250_bericht_de.pdf, abgerufen am: 10.05.2021.
34. Bernardin F, Tobler L, Walsh I, Williams JD, Busch M, Delwart E 2008. Clearance of hepatitis C virus RNA from the peripheral blood mononuclear cells of blood donors who spontaneously or therapeutically control their plasma viremia. *Hepatology*; 47(5):1446–52.
35. Marcellin P, Boyer N, Gervais A, Martinot M, Pouteau M, Castelnau C et al. 1997. Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon-alpha therapy. *Annals of internal medicine*; 127(10):875–81.
36. Maylin S, Martinot-Peignoux M, Ripault M-P, Moucari R, Cardoso AC, Boyer N et al. 2009. Sustained virological response is associated with clearance of hepatitis C virus RNA and a decrease in hepatitis C virus antibody. *Liver International*; 29(4):511–7.

37. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z et al. 2002. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*; 122(5):1303–13.
38. Tsuda N, Yuki N, Mochizuki K, Nagaoka T, Yamashiro M, Omura M et al. 2004. Long-term clinical and virological outcomes of chronic hepatitis C after successful interferon therapy. *Journal of medical virology*; 74(3):406–13.
39. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA 2011. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 9(6):509-516.
40. Alberti A 2011. Impact of a sustained virological response on the long-term outcome of hepatitis C. *Liver International*; 31 Suppl 1:18–22.
41. Brok J, Gluud L-L, Gluud C 2010. Meta-analysis: ribavirin plus interferon vs. interferon monotherapy for chronic hepatitis C - an updated Cochrane review. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*; 32(7):840–50.
42. Fernández-Rodríguez CM, Alonso S, Martinez SM, Forns X, Sanchez-Tapias JM, Rincón D et al. 2010. Peginterferon plus ribavirin and sustained virological response in HCV-related cirrhosis: outcomes and factors predicting response. *The American journal of gastroenterology*; 105(10):2164-2172.
43. Morgan TR, Ghany MG, Kim H-Y, Snow KK, Shiffman ML, Santo JL de et al. 2010. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology*; 52(3):833–44.
44. Pearlman BL, Traub N 2011. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. *Clinical infectious diseases*; 52(7):889–900.
45. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour J-F, Lammert F et al. 2012. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*; 308(24):2584–93.
46. Veldt BJ, Saracco G, Boyer N, Cammà C, Bellobuono A, Hopf U et al. 2004. Long term clinical outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to interferon monotherapy. *Gut*; 53(10):1504–8.
47. Velosa J, Serejo F, Marinho R, Nunes J, Gloria H 2011. Eradication of hepatitis C virus reduces the risk of hepatocellular carcinoma in patients with compensated cirrhosis. *Digestive diseases and sciences*; 56(6):1853–61.
48. Cardoso A-C, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, Ripault M-P, Giuily N, Castelnau C et al. 2010. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *Journal of Hepatology*; 52(5):652–7.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012. 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. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1902/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_ZD.pdf, abgerufen am: 10.05.2021.

50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2012. Jahresbericht 2012. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/printprodukte/jahresbericht_2012.pdf?rev=117386, abgerufen am: 10.05.2021.