

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Simeprevir (Olysio®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 4A

*Behandlung der chronischen Hepatitis C-Infektion bei
erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen
Arzneimitteln*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	15
Abkürzungsverzeichnis.....	26
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	29
4.2 Methodik.....	62
4.2.1 Fragestellung.....	62
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	66
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	71
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	71
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	71
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	72
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	73
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	74
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	76
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	76
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	77
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	85
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	86
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	87
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	88
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	90
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	90
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	95
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	97
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	100
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	115
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	117
4.3.1.3.1 SVR – RCT.....	119
4.3.1.3.1.1 Behandlungsbedingte Symptomatik – RCT.....	127
4.3.1.3.1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT.....	143
4.3.1.3.1.3 Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	163
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	185
4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen (SVR) – RCT.....	185
4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen (Behandlungsbedingte Symptomatik).....	215

4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen (Gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT	243
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen (Unerwünschte Ereignisse) – RCT	284
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	486
4.3.2	Weitere Unterlagen	493
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	493
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	493
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	494
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	494
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	494
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	497
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	497
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	497
4.3.2.2.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	498
4.3.2.2.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	499
4.3.2.2.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	500
4.3.2.2.1.4	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	501
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	502
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	503
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	503
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	504
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	505
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	505
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	505
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	508
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	509
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	510
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	513
4.3.2.3.3	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	523
4.3.2.3.4	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	523
4.3.2.3.4.1	SVR – weitere Untersuchungen	524
4.3.2.3.4.2	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen	527
4.3.2.3.4.3	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	534
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	534
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	536
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	536
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	538
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	571
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	572
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	572

4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	573
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	573
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	573
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	574
4.7	Referenzliste.....	576
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		591
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		600
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		606
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		607
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		646
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		720

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Teilpopulationen und jeweilige Vergleichstherapie	30
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Zusatznutzen.....	33
Tabelle 4-3: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens für therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten mit Relapse einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit (Simeprevir als Triple-Therapie in Kombination mit Ribavirin und Interferon alfa gegen Dual-Therapie).....	56
Tabelle 4-4: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens für therapieerfahrene Patienten ohne Ansprechen auf Vortherapie einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit (Simeprevir als Triple-Therapie in Kombination mit Ribavirin und Interferon alfa gegen Triple-Therapie mit Telaprevir)	57
Tabelle 4-5: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens für therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit HIV-Koinfektion (Simeprevir als Triple-Therapie in Kombination mit Ribavirin und Interferon alfa gegen Dual-Therapie)	59
Tabelle 4-6: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens für therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 4-Infektion (Simeprevir als Triple-Therapie in Kombination mit Ribavirin und Interferon alfa gegen Dual-Therapie)	60
Tabelle 4-7 Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	70
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	111
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-18: Operationalisierung von SVR.....	121

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SVR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-20: Ergebnisse für SVR12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-21: Ergebnisse für SVR24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
Tabelle 4-22: Operationalisierung von behandlungsbedingte Symptomatik	128
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für behandlungsbedingte Symptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	128
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Fatigue Severity Score Over Time (FSS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Depressive Symptom Severity Over Time (CES-D) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-26: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität.....	144
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-28: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D (VAS)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-29: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	152
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Work Productivity and Activity Impairment Over Time (WPAI) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-31: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen.....	164
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	166
Tabelle 4-33: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (während der ersten 12 Wochen und während der gesamten Behandlungsphase).....	168
Tabelle 4-34: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (während der ersten 12 Wochen und während der gesamten Behandlungsphase).....	169
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (während der ersten 12 Wochen und während der gesamten Behandlungsphase)	170
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (während der ersten 12 Wochen und während der gesamten Behandlungsphase)	172
Tabelle 4-37: Ergebnisse für psychische Störungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (während der ersten 12 Wochen und während der gesamten Behandlungsphase).....	173
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (während der ersten 12 Wochen und während der gesamten Behandlungsphase)	174

Tabelle 4-39: Ergebnisse für erhöhte Bilirubinwerte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (während der ersten 12 Wochen und während der gesamten Behandlungsphase).....	176
Tabelle 4-40: Ergebnisse für kutane Reaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (während der ersten 12 Wochen und während der gesamten Behandlungsphase).....	177
Tabelle 4-41: Ergebnisse für SVR12 stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	187
Tabelle 4-42: Ergebnisse für SVR24 stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	188
Tabelle 4-43: Ergebnisse für SVR12 stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	189
Tabelle 4-44: Ergebnisse für SVR24 stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	191
Tabelle 4-45: Ergebnisse für SVR12 stratifiziert nach Viruslast aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	193
Tabelle 4-46: Ergebnisse für SVR24 stratifiziert nach Viruslast aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	195
Tabelle 4-47: Ergebnisse für SVR12 stratifiziert nach Metavir Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	196
Tabelle 4-48: Ergebnisse für SVR24 stratifiziert nach Metavir Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	197
Tabelle 4-49: Ergebnisse für SVR12 stratifiziert nach Q80K-Polymorphismus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	199
Tabelle 4-50: Ergebnisse für SVR24 stratifiziert nach Q80K-Polymorphismus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	200
Tabelle 4-51: Ergebnisse für SVR12 stratifiziert nach Genotyp aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	201
Tabelle 4-52: Ergebnisse für SVR24 stratifiziert nach Genotyp aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	203
Tabelle 4-53: Ergebnisse für SVR12 stratifiziert nach Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	204
Tabelle 4-54: Ergebnisse für SVR24 stratifiziert nach Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	209
Tabelle 4-55: Ergebnisse für SVR12 stratifiziert nach IL28B aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	212
Tabelle 4-56: Ergebnisse für SVR12 stratifiziert nach BMI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	213
Tabelle 4-57: Ergebnisse für SVR12 stratifiziert nach Zirrhose aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	215

Tabelle 4-58: Ergebnisse für FSS stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	216
Tabelle 4-59: Ergebnisse für FSS stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	218
Tabelle 4-60: Ergebnisse für FSS stratifiziert nach Metavir Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	220
Tabelle 4-61: Ergebnisse für FSS stratifiziert nach Viruslast aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	221
Tabelle 4-62: Ergebnisse für FSS stratifiziert nach Genotyp aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	223
Tabelle 4-63: Ergebnisse für FSS stratifiziert nach Q80K aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	224
Tabelle 4-64: Ergebnisse für FSS stratifiziert nach Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	226
Tabelle 4-65: Ergebnisse für CES-D stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	230
Tabelle 4-66: Ergebnisse für CES-D stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	231
Tabelle 4-67: Ergebnisse für CES-D stratifiziert nach Metavir Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	233
Tabelle 4-68: Ergebnisse für CES-D stratifiziert nach Viruslast aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	235
Tabelle 4-69: Ergebnisse für CES-D stratifiziert nach Genotyp aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	236
Tabelle 4-70: Ergebnisse für CES-D stratifiziert nach Q80K aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	238
Tabelle 4-71: Ergebnisse für CES-D stratifiziert nach Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	239
Tabelle 4-72: Ergebnisse für WPAI stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	244
Tabelle 4-73: Ergebnisse für WPAI stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	246
Tabelle 4-74: Ergebnisse für WPAI stratifiziert nach Metavir Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	248
Tabelle 4-75: Ergebnisse für WPAI stratifiziert nach Viruslast aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	250
Tabelle 4-76: Ergebnisse für WPAI stratifiziert nach Genotyp aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	251
Tabelle 4-77: Ergebnisse für WPAI stratifiziert nach Q80K aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	253

Tabelle 4-78: Ergebnisse für WPAI stratifiziert nach Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	254
Tabelle 4-79: Ergebnisse für EQ5D stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	258
Tabelle 4-80: Ergebnisse für EQ5D stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	259
Tabelle 4-81: Ergebnisse für EQ5D stratifiziert nach Metavir Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	261
Tabelle 4-82: Ergebnisse für EQ5D stratifiziert nach Viruslast aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	263
Tabelle 4-83: Ergebnisse für E5QD stratifiziert nach Genotyp aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	264
Tabelle 4-84: Ergebnisse für EQ5D stratifiziert nach Q80K aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	266
Tabelle 4-85: Ergebnisse für EQ5D stratifiziert nach Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	267
Tabelle 4-86: Ergebnisse für EQ5D VAS stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	271
Tabelle 4-87: Ergebnisse für EQ5D VAS stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	272
Tabelle 4-88: Ergebnisse für EQ5D VAS stratifiziert nach Metavir Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	274
Tabelle 4-89: Ergebnisse für EQ5D VAS stratifiziert nach Viruslast aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	275
Tabelle 4-90: Ergebnisse für E5QD VAS stratifiziert nach Genotyp aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	276
Tabelle 4-91: Ergebnisse für EQ-5D (VAS) stratifiziert nach Q80K aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	278
Tabelle 4-92: Ergebnisse für EQ5D VAS stratifiziert nach Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	279
Tabelle 4-93: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Alter	288
Tabelle 4-94: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Geschlecht	292
Tabelle 4-95: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Metavir Score.....	295
Tabelle 4-96: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Viruslast	298

Tabelle 4-97: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Genotyp	301
Tabelle 4-98: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Q80K...	304
Tabelle 4-99: Ergebnisse für UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und während der Behandlungsphase) stratifiziert nach Ländern.....	307
Tabelle 4-100: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Alter.....	314
Tabelle 4-101: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Geschlecht	318
Tabelle 4-102: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Metavir Score	321
Tabelle 4-103: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Viruslast	324
Tabelle 4-104: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Genotyp	327
Tabelle 4-105: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Q80K	330
Tabelle 4-106: Ergebnisse für SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und während der Behandlungsphase) stratifiziert nach Ländern.....	332
Tabelle 4-107: Ergebnisse für Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Alter.....	339
Tabelle 4-108: Ergebnisse für Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Geschlecht	343
Tabelle 4-109: Ergebnisse für Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Metavir Score	346
Tabelle 4-110: Ergebnisse für Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Viruslast	349
Tabelle 4-111: Ergebnisse für Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Genotyp	352

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Q80K	355
Tabelle 4-113: Ergebnisse für Abbruch aufgrund auf UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und während der Behandlungsphase) stratifiziert nach Ländern	357
Tabelle 4-114: Ergebnisse für Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Alter	364
Tabelle 4-115: Ergebnisse für Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Geschlecht.....	367
Tabelle 4-116: Ergebnisse für Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Metavir Score.....	370
Tabelle 4-117: Ergebnisse für Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Viruslast	373
Tabelle 4-118: Ergebnisse für Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Genotyp.....	375
Tabelle 4-119: Ergebnisse für Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Q80K.....	378
Tabelle 4-120: Ergebnisse für Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und während der Behandlungsphase) stratifiziert nach Ländern	380
Tabelle 4-121: Ergebnisse für Psychische Störungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Alter	387
Tabelle 4-122: Ergebnisse für Psychische Störungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Geschlecht	391
Tabelle 4-123: Ergebnisse für Psychische Störungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Metavir Score.....	394
Tabelle 4-124: Ergebnisse für Psychische Störungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Viruslast	397
Tabelle 4-125: Ergebnisse für Psychische Störungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Genotyp	399
Tabelle 4-126: Ergebnisse für Psychische Störungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Q80K...	402
Tabelle 4-127: Ergebnisse für Psychische Störungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und während der Behandlungsphase) stratifiziert nach Ländern.....	404
Tabelle 4-128: Ergebnisse für Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Alter	411

Tabelle 4-129: Ergebnisse für Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Geschlecht.....	415
Tabelle 4-130: Ergebnisse für Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Metavir Score.....	418
Tabelle 4-131: Ergebnisse für Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Viruslast	421
Tabelle 4-132: Ergebnisse für Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Genotyp.....	424
Tabelle 4-133: Ergebnisse für Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Q80K.....	427
Tabelle 4-134: Ergebnisse für Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und während der Behandlungsphase) stratifiziert nach Ländern.....	429
Tabelle 4-135: Ergebnisse für erhöhte Bilirubinwerte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Alter	436
Tabelle 4-136: Ergebnisse für Erhöhte Bilirubinwerte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Geschlecht	440
Tabelle 4-137: Ergebnisse für erhöhte Bilirubinwerte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Metavir Score.....	443
Tabelle 4-138: Ergebnisse für erhöhte Bilirubinwerte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Viruslast	446
Tabelle 4-139: Ergebnisse für Erhöhte Bilirubinwerte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Genotyp	449
Tabelle 4-140: Ergebnisse für Erhöhte Bilirubinwerte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Q80K...	451
Tabelle 4-141: Ergebnisse für Erhöhte Bilirubinwerte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und während der Behandlungsphase) stratifiziert nach Ländern.....	454
Tabelle 4-142: Ergebnisse für kutane Reaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Alter	461
Tabelle 4-143: Ergebnisse für Hautausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Geschlecht	465
Tabelle 4-144: Ergebnisse für Hautausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Metavir Score.....	468

Tabelle 4-145: Ergebnisse für Hautausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Viruslast	471
Tabelle 4-146: Ergebnisse für Hautausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Genotyp	474
Tabelle 4-147: Ergebnisse für Hautausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Q80K... 477	
Tabelle 4-148: Ergebnisse für Hautausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und während der Behandlungsphase) stratifiziert nach Ländern.....	479
Tabelle 4-149: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	494
Tabelle 4-150: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	495
Tabelle 4-151: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	495
Tabelle 4-152: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	496
Tabelle 4-153: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	496
Tabelle 4-154: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	498
Tabelle 4-155: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	499
Tabelle 4-156: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	501
Tabelle 4-157: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	502
Tabelle 4-158: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	503
Tabelle 4-159: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	503
Tabelle 4-160: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	504
Tabelle 4-161: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	506
Tabelle 4-162: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	507
Tabelle 4-163: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	510

Tabelle 4-164: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	512
Tabelle 4-165: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	514
Tabelle 4-166: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	517
Tabelle 4-167: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	518
Tabelle 4-168: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	519
Tabelle 4-169: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	523
Tabelle 4-170: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	524
Tabelle 4-171: Operationalisierung von SVR - weitere Untersuchungen.....	524
Tabelle 4-172: Ergebnisse für SVR12 - weitere Untersuchungen	526
Tabelle 4-173: Ergebnisse für SVR24 - weitere Untersuchungen	527
Tabelle 4-174: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse - weitere Untersuchungen.....	528
Tabelle 4-175: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (1) - weitere Untersuchungen	530
Tabelle 4-176: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (2) - weitere Untersuchungen	532
Tabelle 4-177: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	572
Tabelle 4-178: Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic + EMBASE 1947 bis 2014 März 21	592
Tabelle 4-179: Ovid: Suchstrategie MEDLINE(R) without Revisions 1946 bis März Woche 2 2014.....	593
Tabelle 4-180: Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis April 2014	594
Tabelle 4-181: Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic + EMBASE 1947 bis 2014 März 21	595
Tabelle 4-182: Ovid: Suchstrategie MEDLINE(R) without Revisions 1946 bis März Woche 2 2014.....	596
Tabelle 4-183: Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis 1. Quartal bzw. April 2014.....	596
Tabelle 4-184: Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic + EMBASE 1947 bis 2014 März 21	598
Tabelle 4-185: Ovid: Suchstrategie MEDLINE(R) without Revisions 1946 bis März Woche 2 2014.....	598
Tabelle 4-186: Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis 1. Quartal bzw. April 2014.....	599
Tabelle 4-187: Suche in Studienregistern nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	607
Tabelle 4-188: Suche in Studienregistern nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	618

Tabelle 4-189: Suche in Studienregistern nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	632
Tabelle 4-190: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PILLAR	647
Tabelle 4-191: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PROMISE.....	654
Tabelle 4-192: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie QUEST-1.....	661
Tabelle 4-193 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie QUEST-2.....	669
Tabelle 4-194 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ATTAIN	676
Tabelle 4-195: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TMC435-TiDP16-C212	685
Tabelle 4-196: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RESTORE	697
Tabelle 4-197: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie COSMOS.....	707
Tabelle 4-198 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PROMISE.....	721
Tabelle 4-199 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ATTAIN	727
Tabelle 4-200 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PILLAR	733
Tabelle 4-201 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie QUEST-1.....	739
Tabelle 4-202 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie QUEST-2.....	744
Tabelle 4-203 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TMC435-TiDP16-C212	750
Tabelle 4-204 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RESTORE	754
Tabelle 4-205 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie COSMOS.....	758

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Abbildung 2: Meta-Analyse für SVR12 aus RCT; Simeprevir versus Placebo.....	126
Abbildung 3: Meta-Analyse für SVR24 aus RCT; Simeprevir versus Placebo.....	126
Abbildung 4: Verlauf des FSS; Simeprevir versus Placebo (PROMISE).....	133
Abbildung 5: Verlauf des FSS; Simeprevir versus Placebo (ATTAIN)	134
Abbildung 6: Verlauf des FSS; Simeprevir (alle Dosierungsgruppen) versus Placebo (PILLAR)	134
Abbildung 7: Verlauf des FSS; Simeprevir versus Placebo (QUEST-1).....	135
Abbildung 8: Verlauf des FSS; Simeprevir versus Placebo (QUEST-2).....	136
Abbildung 9: Verlauf des CES-D; Simeprevir versus Placebo (PROMISE).....	139
Abbildung 10: Verlauf des CES-D; Simeprevir versus Telaprevir (ATTAIN)	140
Abbildung 11: Verlauf des CES-D; Simeprevir versus Placebo (QUEST-1).....	141
Abbildung 12: Verlauf des CES-D; Simeprevir versus Placebo (QUEST-2).....	141
Abbildung 13: Meta-Analyse für FSS aus RCT; Simeprevir versus Placebo.....	142
Abbildung 14: Meta-Analyse für CES-D aus RCT; Simeprevir versus Placebo	142
Abbildung 15: Verlauf des EQ-5D (VAS); Simeprevir versus Placebo (PROMISE)	148
Abbildung 16: Verlauf des EQ-5D (VAS); Simeprevir versus Telaprevir (ATTAIN).....	149
Abbildung 17: Verlauf des EQ-5D (VAS); Simeprevir versus Placebo (PILLAR)	150
Abbildung 18: Verlauf des EQ-5D (VAS); Simeprevir versus Placebo (QUEST-1)	151
Abbildung 19: Verlauf des EQ-5D (VAS); Simeprevir versus Placebo (QUEST-2)	151
Abbildung 20: Verlauf des EQ-5D Simeprevir versus Placebo (PROMISE).....	154
Abbildung 21: Verlauf des EQ-5D Simeprevir versus Telaprevir (ATTAIN)	155
Abbildung 22: Verlauf des EQ-5D Simeprevir versus Placebo (PILLAR)	156
Abbildung 23: Verlauf des EQ-5D Simeprevir versus Placebo (QUEST-1)	156
Abbildung 24: Verlauf des EQ-5D Simeprevir versus Placebo (QUEST-2)	157
Abbildung 25: Verlauf des Work Productivity and Activity Impairment Score; Simeprevir versus Placebo (PROMISE).....	160
Abbildung 26: Verlauf des Work Productivity and Activity Impairment Score; Simeprevir versus Telaprevir (ATTAIN)	161
Abbildung 27: Verlauf des Work Productivity and Activity Impairment Score; Simeprevir versus Placebo (QUEST-1)	161
Abbildung 28: Verlauf des Work Productivity and Activity Impairment Score; Simeprevir versus Placebo; Simeprevir versus Placebo (QUEST-2)	162
Abbildung 29: Meta-Analyse für EQ-5D (VAS) aus RCT; Simeprevir versus Placebo	162

Abbildung 30: Meta-Analyse für EQ-5D aus RCT; Simeprevir versus Placebo	163
Abbildung 31: Meta-Analyse für den Verlauf des Work Productivity and Activity Impairment Score; Simeprevir versus Placebo aus RCT	163
Abbildung 32: Meta-Analyse Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (12 Wochen) aus RCT; Simeprevir versus Placebo	179
Abbildung 33: Meta-Analyse Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (gesamte Behandlungsphase) aus RCT; Simeprevir versus Placebo.....	179
Abbildung 34: Meta-Analyse Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (12 Wochen) aus RCT; Simeprevir versus Placebo	180
Abbildung 35: Meta-Analyse Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (gesamte Behandlungsphase) aus RCT; Simeprevir versus Placebo	180
Abbildung 36: Meta-Analyse Abbruch aufgrund UE (12 Wochen) aus RCT; Simeprevir versus Placebo	180
Abbildung 37: Meta-Analyse Abbruch aufgrund UE (gesamte Behandlungsphase) aus RCT; Simeprevir versus Placebo	181
Abbildung 38: Meta-Analyse Anämie (12 Wochen) aus RCT; Simeprevir versus Placebo .	181
Abbildung 39: Meta-Analyse Anämie (gesamte Behandlungsphase) aus RCT; Simeprevir versus Placebo	182
Abbildung 40: Meta-Analyse psychische Störungen (12 Wochen) aus RCT; Simeprevir versus Placebo	182
Abbildung 41: Meta-Analyse psychische Störungen (gesamte Behandlungsphase) aus RCT; Simeprevir versus Placebo	182
Abbildung 42: Meta-Analyse Infektionen (12 Wochen) aus RCT; Simeprevir versus Placebo	183
Abbildung 43: Meta-Analyse Infektionen (gesamte Behandlungsphase) aus RCT; Simeprevir versus Placebo	183
Abbildung 44: Meta-Analyse für erhöhte Bilirubinwerte (12 Wochen) aus RCT; Simeprevir versus Placebo	184
Abbildung 45: Meta-Analyse für erhöhte Bilirubinwerte (gesamte Behandlungsphase) aus RCT; Simeprevir versus Placebo	184
Abbildung 46: Meta-Analyse kutane Reaktion (12 Wochen) aus RCT; Simeprevir versus Placebo	184
Abbildung 47: Meta-Analyse kutane Reaktion (gesamte Behandlungsphase) aus RCT; Simeprevir versus Placebo	185
Abbildung 48: Meta-Analyse SVR12 stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Simeprevir versus Placebo	188
Abbildung 49: Meta-Analyse SVR24 stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Simeprevir versus Placebo	189
Abbildung 50: Meta-Analyse SVR12 stratifiziert nach Alter aus RCT; Simeprevir versus Placebo	191

Abbildung 51: Meta-Analyse SVR24 stratifiziert nach Alter aus RCT; Simeprevir versus Placebo	193
Abbildung 52: Meta-Analyse SVR12 stratifiziert nach Viruslast aus RCT; Simeprevir versus Placebo	194
Abbildung 53: Meta-Analyse SVR24 stratifiziert nach Viruslast aus RCT; Simeprevir versus Placebo	196
Abbildung 54: Meta-Analyse SVR12 stratifiziert nach Metavir Score aus RCT; Simeprevir versus Placebo	197
Abbildung 55: Meta-Analyse SVR24 stratifiziert nach Metavir Score aus RCT; Simeprevir versus Placebo	198
Abbildung 56: Meta-Analyse SVR12 stratifiziert nach Mutation aus RCT; Simeprevir versus Placebo	200
Abbildung 57: Meta-Analyse SVR24 stratifiziert nach Q80K-Polymorphismus aus RCT; Simeprevir versus Placebo	201
Abbildung 58: Meta-Analyse SVR12 stratifiziert nach Genotyp aus RCT; Simeprevir versus Placebo	202
Abbildung 59: Meta-Analyse SVR24 stratifiziert nach Genotyp aus RCT; Simeprevir versus Placebo	204
Abbildung 60: Meta-Analyse SVR12 stratifiziert nach Ländern aus RCT; Simeprevir versus Placebo	208
Abbildung 61: Meta-Analyse SVR24 stratifiziert nach Ländern aus RCT; Simeprevir versus Placebo	211
Abbildung 62: Meta-Analyse SVR12 stratifiziert nach IL28B aus RCT; Simeprevir versus Placebo	213
Abbildung 63: Meta-Analyse SVR12 stratifiziert nach BMI aus RCT; Simeprevir versus Placebo	214
Abbildung 64: Meta-Analyse FSS stratifiziert nach Alter aus RCT; Simeprevir versus Placebo	218
Abbildung 65: Meta-Analyse FSS stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Simeprevir versus Placebo	219
Abbildung 66: Meta-Analyse FSS stratifiziert nach Metavir Score aus RCT; Simeprevir versus Placebo	221
Abbildung 67: Meta-Analyse FSS stratifiziert nach Viruslast aus RCT; Simeprevir versus Placebo	222
Abbildung 68: Meta-Analyse FSS stratifiziert nach Genotyp aus RCT; Simeprevir versus Placebo	224
Abbildung 69: Meta-Analyse FSS stratifiziert nach Q80K aus RCT; Simeprevir versus Placebo	225
Abbildung 70: Meta-Analyse FSS stratifiziert nach Ländern aus RCT; Simeprevir versus Placebo	229

Abbildung 71: Meta-Analyse CES-D stratifiziert nach Alter aus RCT; Simeprevir versus Placebo	231
Abbildung 72 Meta-Analyse CES-D stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Simeprevir versus Placebo	232
Abbildung 73 Meta-Analyse CES-D stratifiziert nach Metavir Score aus RCT; Simeprevir versus Placebo	234
Abbildung 74 Meta-Analyse CES-D stratifiziert nach Viruslast aus RCT; Simeprevir versus Placebo	236
Abbildung 75: Meta-Analyse CES-D stratifiziert nach Genotyp aus RCT; Simeprevir versus Placebo	237
Abbildung 76: Meta-Analyse CES-D stratifiziert nach Q80K aus RCT; Simeprevir versus Placebo	239
Abbildung 77: Meta-Analyse CES-D stratifiziert nach Ländern aus RCT; Simeprevir versus Placebo	242
Abbildung 78: Meta-Analyse WPAI stratifiziert nach Alter aus RCT; Simeprevir versus Placebo	245
Abbildung 79: Meta-Analyse WPAI stratifiziert nach Alter aus RCT; Simeprevir versus Placebo	247
Abbildung 80: Meta-Analyse WPAI stratifiziert nach Metavir aus RCT; Simeprevir versus Placebo	249
Abbildung 81: Meta-Analyse WPAI stratifiziert nach Viruslast aus RCT; Simeprevir versus Placebo	251
Abbildung 82: Meta-Analyse WPAI stratifiziert nach Genotyp aus RCT; Simeprevir versus Placebo	252
Abbildung 83: Meta-Analyse WPAI stratifiziert nach Q80K aus RCT; Simeprevir versus Placebo	254
Abbildung 84: Meta-Analyse WPAI stratifiziert nach Ländern aus RCT; Simeprevir versus Placebo	257
Abbildung 85: Meta-Analyse EQ-5D stratifiziert nach Alter aus RCT; Simeprevir versus Placebo	259
Abbildung 86: Meta-Analyse EQ-5D stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Simeprevir versus Placebo	260
Abbildung 87: Meta-Analyse EQ-5D stratifiziert nach Metavir aus RCT; Simeprevir versus Placebo	262
Abbildung 88: Meta-Analyse EQ-5D stratifiziert nach Viruslast aus RCT; Simeprevir versus Placebo	264
Abbildung 89: Meta-Analyse EQ-5D stratifiziert nach Genotyp aus RCT; Simeprevir versus Placebo	265
Abbildung 90: Meta-Analyse EQ-5D stratifiziert nach Q80K aus RCT; Simeprevir versus Placebo	267

Abbildung 91: Meta-Analyse EQ-5D stratifiziert nach Ländern aus RCT; Simeprevir versus Placebo	270
Abbildung 92: Meta-Analyse EQ-5DVAS stratifiziert nach Alter aus RCT; Simeprevir versus Placebo	272
Abbildung 93: Meta-Analyse EQ-5D (VAS) stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Simeprevir versus Placebo	273
Abbildung 94: Meta-Analyse EQ-5D (VAS) stratifiziert nach Metavir Score aus RCT; Simeprevir versus Placebo	275
Abbildung 95: Meta-Analyse EQ-5D (VAS) stratifiziert nach Viruslast aus RCT; Simeprevir versus Placebo	276
Abbildung 96: Meta-Analyse EQ-5D (VAS) stratifiziert nach Genotyp aus RCT; Simeprevir versus Placebo	277
Abbildung 97: Meta-Analyse EQ-5D (VAS) stratifiziert nach Q80K-Polymorphismus aus RCT; Simeprevir versus Placebo	279
Abbildung 98: Meta-Analyse EQ-5D (VAS) stratifiziert nach Ländern aus RCT; Simeprevir versus Placebo	283
Abbildung 99: Meta-Analyse Unerwünschte Ereignisse nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Alter aus RCT; Simeprevir versus Placebo.....	290
Abbildung 100: Meta-Analyse Unerwünschte Ereignisse nach 12 Wochen stratifiziert nach Alter aus RCT; Simeprevir versus Placebo	291
Abbildung 101: Meta-Analyse unerwünschte Ereignisse aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Geschlecht; Simeprevir versus Placebo	293
Abbildung 102: Meta-Analyse unerwünschte Ereignisse aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Geschlecht; Simeprevir versus Placebo	294
Abbildung 103: Meta-Analyse unerwünschte Ereignisse aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Metavir Score; Simeprevir versus Placebo	296
Abbildung 104: Meta-Analyse unerwünschte Ereignisse aus RCT nach 12 Wochen nach Metavir Score; Simeprevir versus Placebo	297
Abbildung 105: Meta-Analyse unerwünschte Ereignisse aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Viruslast; Simeprevir versus Placebo.....	299
Abbildung 106: Meta-Analyse unerwünschte Ereignisse aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Viruslast; Simeprevir versus Placebo.....	300
Abbildung 107: Meta-Analyse unerwünschte Ereignisse aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Genotyp; Simeprevir versus Placebo	302
Abbildung 108: Meta-Analyse unerwünschte Ereignisse aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Genotyp; Simeprevir versus Placebo	303
Abbildung 109: Meta-Analyse unerwünschte Ereignisse aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Q80K; Simeprevir versus Placebo	305
Abbildung 110: Meta-Analyse unerwünschte Ereignisse aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Q80K; Simeprevir versus Placebo	306

Abbildung 111: Meta-Analyse unerwünschte Ereignisse aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Ländern; Simeprevir versus Placebo.....	312
Abbildung 112: Meta-Analyse unerwünschte Ereignisse aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Ländern; Simeprevir versus Placebo.....	313
Abbildung 113: Meta-Analyse schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Alter; Simeprevir versus Placebo.....	316
Abbildung 114: Meta-Analyse schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Alter; Simeprevir versus Placebo	317
Abbildung 115: Meta-Analyse schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Geschlecht; Simeprevir versus Placebo	319
Abbildung 116: Meta-Analyse schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Geschlecht; Simeprevir versus Placebo	320
Abbildung 117: Meta-Analyse schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Metavir Score; Simeprevir versus Placebo	322
Abbildung 118: Meta-Analyse schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Metavir Score; Simeprevir versus Placebo	323
Abbildung 119: Meta-Analyse schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Viruslast; Simeprevir versus Placebo	325
Abbildung 120: Meta-Analyse schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Viruslast; Simeprevir versus Placebo	326
Abbildung 121: Meta-Analyse schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Genotyp; Simeprevir versus Placebo	328
Abbildung 122: Meta-Analyse schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Genotyp; Simeprevir versus Placebo	329
Abbildung 123: Meta-Analyse schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Q80K; Simeprevir versus Placebo	331
Abbildung 124: Meta-Analyse schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Q80K; Simeprevir versus Placebo	332
Abbildung 125: Meta-Analyse schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Ländern; Simeprevir versus Placebo.....	337
Abbildung 126: Meta-Analyse schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Ländern; Simeprevir versus Placebo	338
Abbildung 127: Meta-Analyse Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Alter; Simeprevir versus Placebo	341
Abbildung 128: Meta-Analyse Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Alter; Simeprevir versus Placebo	342
Abbildung 129: Meta-Analyse Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Geschlecht; Simeprevir versus Placebo.....	344
Abbildung 130: Meta-Analyse Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Geschlecht; Simeprevir versus Placebo	345

Abbildung 131: Meta-Analyse Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Metavir Score; Simeprevir versus Placebo....	347
Abbildung 132: Meta-Analyse Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Metavir Score; Simeprevir versus Placebo	348
Abbildung 133: Meta-Analyse Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT stratifiziert nach Viruslast; Simeprevir versus Placebo.....	350
Abbildung 134: Meta-Analyse Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Viruslast Score; Simeprevir versus Placebo.....	351
Abbildung 135: Meta-Analyse Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Genotyp; Simeprevir versus Placebo.....	353
Abbildung 136: Meta-Analyse Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Genotyp; Simeprevir versus Placebo	354
Abbildung 137: Meta-Analyse Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Q80K; Simeprevir versus Placebo.....	356
Abbildung 138: Meta-Analyse Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Q80K; Simeprevir versus Placebo	357
Abbildung 139: Meta-Analyse Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Ländern; Simeprevir versus Placebo	362
Abbildung 140: Meta-Analyse Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Ländern; Simeprevir versus Placebo.....	363
Abbildung 141: Meta-Analyse Anämie aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Alter; Simeprevir versus Placebo	366
Abbildung 142; Meta-Analyse Anämie aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Alter; Simeprevir versus Placebo	366
Abbildung 143: Meta-Analyse Anämie aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Geschlecht, Simeprevir versus Placebo	368
Abbildung 144: Meta-Analyse Anämie aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Geschlecht, Simeprevir versus Placebo	369
Abbildung 145: Meta-Analyse Anämie aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Metavir Score; Simeprevir versus Placebo.....	371
Abbildung 146: Meta-Analyse Anämie aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Metavir Score; Simeprevir versus Placebo	372
Abbildung 147: Meta-Analyse Anämie aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Viruslast; Simeprevir versus Placebo	374
Abbildung 148: Meta-Analyse Anämie aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Viruslast; Simeprevir versus Placebo.....	375
Abbildung 149: Meta-Analyse Anämie aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Genotyp, Simeprevir versus Placebo	377
Abbildung 150: Meta-Analyse Anämie aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Genotyp, Simeprevir versus Placebo	377

Abbildung 151: Meta-Analyse Anämie aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Q80K, Simeprevir versus Placebo	379
Abbildung 152: Meta-Analyse Anämie aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Q80K, Simeprevir versus Placebo	380
Abbildung 153: Meta-Analyse Anämie aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Ländern, Simeprevir versus Placebo	385
Abbildung 154: Meta-Analyse Anämie aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Ländern, Simeprevir versus Placebo	386
Abbildung 155: Meta-Analyse Psychische Störungen aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Alter; Simeprevir versus Placebo	389
Abbildung 156: Meta-Analyse Psychische Störungen aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Alter; Simeprevir versus Placebo	390
Abbildung 157: Meta-Analyse Psychische Störungen aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Geschlecht, Simeprevir versus Placebo	392
Abbildung 158: Meta-Analyse Psychische Störungen aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Geschlecht, Simeprevir versus Placebo	393
Abbildung 159: Meta-Analyse Psychische Störungen aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Metavir Score; Simeprevir versus Placebo	395
Abbildung 160: Meta-Analyse Psychische Störungen aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Metavir Score; Simeprevir versus Placebo	396
Abbildung 161: Meta-Analyse Psychische Störungen aus RCT nach Behandlungsphase stratifiziert nach Viruslast; Simeprevir versus Placebo	398
Abbildung 162: Meta-Analyse Psychische Störungen aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Viruslast; Simeprevir versus Placebo	399
Abbildung 163: Meta-Analyse Psychische Störungen aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Genotyp, Simeprevir versus Placebo	401
Abbildung 164: Meta-Analyse Psychische Störungen aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Genotyp, Simeprevir versus Placebo	401
Abbildung 165: Meta-Analyse Psychische Störungen aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Q80K, Simeprevir versus Placebo	403
Abbildung 166: Meta-Analyse Psychische Störungen aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Q80K, Simeprevir versus Placebo	404
Abbildung 167: Meta-Analyse Psychische Störungen aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Ländern, Simeprevir versus Placebo	409
Abbildung 168: Meta-Analyse Psychische Störungen aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Ländern, Simeprevir versus Placebo	410
Abbildung 169: Meta-Analyse Infektionen aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Alter; Simeprevir versus Placebo	413
Abbildung 170: Meta-Analyse Infektionen aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Alter; Simeprevir versus Placebo	414

Abbildung 171: Meta-Analyse Infektionen aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Geschlecht, Simeprevir versus Placebo	416
Abbildung 172: Meta-Analyse Infektionen aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Geschlecht, Simeprevir versus Placebo	417
Abbildung 173: Meta-Analyse Infektionen aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Metavir Score; Simeprevir versus Placebo	419
Abbildung 174: Meta-Analyse Infektionen aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Metavir Score; Simeprevir versus Placebo	420
Abbildung 175: Meta-Analyse Infektionen aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Viruslast; Simeprevir versus Placebo.....	422
Abbildung 176: Meta-Analyse Infektionen aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Viruslast; Simeprevir versus Placebo.....	423
Abbildung 177: Meta-Analyse Infektionen aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Genotyp, Simeprevir versus Placebo	425
Abbildung 178: Meta-Analyse Infektionen aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Genotyp, Simeprevir versus Placebo	426
Abbildung 179: Meta-Analyse Infektionen aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Q80K, Simeprevir versus Placebo	428
Abbildung 180: Meta-Analyse Infektionen aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Q80K, Simeprevir versus Placebo	429
Abbildung 181: Meta-Analyse Infektionen aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Ländern, Simeprevir versus Placebo.....	434
Abbildung 182: Meta-Analyse Infektionen aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Ländern, Simeprevir versus Placebo	435
Abbildung 183: Meta-Analyse erhöhte Bilirubinwerte aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Alter; Simeprevir versus Placebo.....	438
Abbildung 184: Meta-Analyse erhöhte Bilirubinwerte aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Alter; Simeprevir versus Placebo.....	439
Abbildung 185: Meta-Analyse Erhöhte Bilirubinwerte aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Geschlecht, Simeprevir versus Placebo	441
Abbildung 186: Meta-Analyse Erhöhte Bilirubinwerte aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Geschlecht, Simeprevir versus Placebo	442
Abbildung 187: Meta-Analyse erhöhte Bilirubinwerte aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Metavir Score; Simeprevir versus Placebo	444
Abbildung 188: Meta-Analyse erhöhte Bilirubinwerte aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Metavir Score; Simeprevir versus Placebo	445
Abbildung 189: Meta-Analyse erhöhte Bilirubinwerte aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Metavir Score; Simeprevir versus Placebo	447
Abbildung 190: Meta-Analyse erhöhte Bilirubinwerte aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Viruslast; Simeprevir	448

Abbildung 191: Meta-Analyse Erhöhte Bilirubinwerte aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Genotyp, Simeprevir versus Placebo	450
Abbildung 192: Meta-Analyse Erhöhte Bilirubinwerte aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Genotyp, Simeprevir versus Placebo	451
Abbildung 193: Meta-Analyse Erhöhte Bilirubinwerte aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Q80K, Simeprevir versus Placebo	453
Abbildung 194: Meta-Analyse Erhöhte Bilirubinwerte aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Q80K, Simeprevir versus Placebo	453
Abbildung 195: Meta-Analyse Erhöhte Bilirubinwerte aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Ländern, Simeprevir versus Placebo	459
Abbildung 196: Meta-Analyse Erhöhte Bilirubinwerte aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Ländern, Simeprevir versus Placebo	460
Abbildung 197: Meta-Analyse kutane Reaktion aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Alter; Simeprevir versus Placebo	463
Abbildung 198: Meta-Analyse kutane Reaktion aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Alter; Simeprevir versus Placebo	464
Abbildung 199: Meta-Analyse kutane Reaktion aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Geschlecht, Simeprevir versus Placebo	466
Abbildung 200: Meta-Analyse kutane Reaktion aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Geschlecht, Simeprevir versus Placebo	467
Abbildung 201: Meta-Analyse kutane Reaktion aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Metavir Score; Simeprevir versus Placebo	469
Abbildung 202: Meta-Analyse kutane Reaktion aus RCT nach 12 Wochen nach Metavir Score; Simeprevir versus Placebo	470
Abbildung 203: Meta-Analyse Hautausschlag aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Viruslast; Simeprevir versus Placebo	472
Abbildung 204: Meta-Analyse Hautausschlag aus RCT nach 12 Wochen nach Viruslast; Simeprevir versus Placebo	473
Abbildung 205: Meta-Analyse Hautausschlag aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Genotyp, Simeprevir versus Placebo	475
Abbildung 206: Meta-Analyse kutane Reaktion aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Genotyp, Simeprevir versus Placebo	476
Abbildung 207: Meta-Analyse kutane Reaktion aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Q80K, Simeprevir versus Placebo	478
Abbildung 208: Meta-Analyse kutane Reaktion aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Q80K, Simeprevir versus Placebo	479
Abbildung 209: Meta-Analyse kutane Reaktion aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Ländern, Simeprevir versus Placebo	484
Abbildung 210: Meta-Analyse kutane Reaktion aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Ländern, Simeprevir versus Placebo	485

Abbildung 211: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	500
Abbildung 212: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	509
Abbildung 213: Patientenfluss für die Studie PILLAR	653
Abbildung 214: Patientenfluss für die Studie PROMISE	660
Abbildung 215: Patientenfluss für die Studie QUEST-1	668
Abbildung 216: Patientenfluss für die Studie QUEST-2	675
Abbildung 217: Patientenfluss für die Studie ATTAIN.....	684
Abbildung 218: Patientenfluss für die Studie TMC435-TiDP16-C212.....	696
Abbildung 219: Patientenfluss für die Studie RESTORE.....	706
Abbildung 220: Patientenfluss für Kohorte 1 der Studie COSMOS.....	718
Abbildung 221: Patientenfluss für Kohorte 2 der Studie COSMOS.....	719

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AUC	Fläche unter der (Konzentrations-Zeit-)Kurve (Area under the Curve)
BMI	Body Mass Index
CES-D	Depressive Symptom Severity
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EASL	European Association for the study of the liver
EMA	European Medicines Agency
FEM	Modell mit festen Effekten
FSS	Fatigue Severity Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ITT	Intention to treat
IU	Internationale Einheit
IVRS/IWRS	Interaktives Sprach-/Webdialogsystem
KI	Konfidenzintervall
MTC	Mixed Treatment Comparison
MWD	Mittelwertdifferenz
OR	Odds Ratio
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
REM	Modell mit zufälligen Effekten
RGT	Response-gesteuertes Therapieschema (Response-guided treatment)
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic acid)
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System-Organ-Klasse
STE	Surrogate Threshold Effects

Abkürzung	Bedeutung
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	Anhaltendes virologisches Ansprechen (Sustained Virologic Response)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
WHO	World Health Organization
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire
WPAI:GH	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health
WPAI:SHP	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Specific Health Problem
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

Die wissenschaftliche Fragestellung lautet: Ist für Simeprevir (Olysio®) in Kombination mit anderen Arzneimitteln bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) nachweisbar?

Gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation darf Simeprevir nur bei Patienten mit einer Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1 und 4 angewendet werden, da die Wirksamkeit von Simeprevir bei Patienten mit anderen Genotypen nicht untersucht wurde.

Patienten mit HIV (humanes Immundefizienz-Virus)-Koinfektion wird im Folgenden für Patienten mit HIV 1 (humanes Immundefizienzvirus Typ 1)- Koinfektion synonym verwendet.

Diese Fragestellung wurde jeweils für die folgenden Teilpopulationen betrachtet:

1. Therapienaive Patienten und Patienten mit Relapse, Genotyp 1-Infektion
2. Patienten mit fehlendem Ansprechen auf eine Vortherapie (Non-Responder), Genotyp 1-Infektion
3. Therapienaive oder therapieerfahrene Patienten mit HIV-Koinfektion, Genotyp 1-Infektion
4. Therapienaive oder therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 4-Infektion

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung ist für die oben genannten Fragestellungen nur die Triple-Therapie aus Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin relevant. Eine Monotherapie mit Simeprevir ist nicht zugelassen.

Gemäß der Fachinformation kann Simeprevir darüber hinaus auch in Kombination mit Sofosbuvir (interferonfreie Therapieoption) gegeben werden. Dabei handelt es sich um Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotyp 1- oder Genotyp 4-Infektion), die therapienaiv oder therapieerfahren sind und für die eine Behandlung mit Interferon nicht geeignet ist oder nicht vertragen wird. Zudem muss ein dringender Behandlungsbedarf bestehen. Vorhandene Evidenz für diese Therapiesituation wird ergänzend zu den oben genannten Fragestellungen dargestellt werden. Aufgrund der Tatsache, dass der G-BA für diese Patientenpopulation keine eigenständige zVT festgelegt hat, werden die Ergebnisse zwar dargestellt, die Ableitung eines Zusatznutzens aus diesen Ergebnissen wird allerdings nur hypothetisch vorgenommen.

Die Wahl der jeweiligen zVT für die Fragestellungen 1-4 richtet sich nach den Vorgaben des G-BA Beratungsgesprächs vom 18.07.2013 und der Ergänzung dazu vom 07.01.2014 sowie

den Vorgaben des G-BA Beratungsgesprächs vom 11.04.2014. Aus den vorgegebenen Optionen wurden die in Tabelle 4-1 aufgeführten Vergleichstherapien für die verschiedenen Patientenpopulationen gewählt.

Tabelle 4-1: Teilpopulationen und jeweilige Vergleichstherapie

Population	zweckmäßige Vergleichstherapie
Simeprevir+Peginterferon alfa+Ribavirin	
Therapienaive Patienten und vorbehandelte Patienten mit Relapse mit Genotyp 1-Infektion	Peginterferon (alfa 2a oder 2b) in Kombination mit körperlengewichtsabhängig dosiertem Ribavirin (Dual-Therapie)
Non-Responder mit Genotyp 1-Infektion	Kombinationsbehandlung mit einem anderen Proteaseinhibitor in Kombination mit Peginterferon alfa und körperlengewichtsabhängig dosiertem Ribavirin (Triple-Therapie)
Therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1-Infektion und HIV-Koinfektion	Peginterferon (alfa 2a oder 2b) in Kombination mit körperlengewichtsabhängig dosiertem Ribavirin (Dual-Therapie)
Therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 4-Infektion	Peginterferon (alfa 2a oder 2b) in Kombination mit körperlengewichtsabhängig dosiertem Ribavirin (Dual-Therapie)
Simeprevir+Sofosbuvir+/-Ribavirin	
Therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 1- oder Genotyp 4-Infektion, für die eine Behandlung mit Interferon nicht geeignet ist oder nicht vertragen wird und bei denen eine Behandlung dringend ist	Es wurde keine zVT festgelegt

Folgende patientenrelevante Endpunkte sind in der Indikation chronische Hepatitis C etabliert und wurden daher für die Zusatznutzenbewertung von Simeprevir, soweit vorhanden, berücksichtigt:

- Nachhaltiges virologisches Ansprechen (Sustained virological response / SVR in Form von SVR12 und SVR24)
- Behandlungsbedingte Symptomatik
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse
- Mortalität

Der wichtigste patientenrelevante Endpunkt ist die Heilung der Hepatitis C-Infektion. Gemessen wird diese in Form des Parameters nachhaltiges virologisches Ansprechen (sustained virologic response, SVR). SVR wird festgestellt, wenn 12 bzw. 24 Wochen nach Ende der geplanten bzw. tatsächlichen Behandlung das Hepatitis C-Virus nicht mehr im Blut nachgewiesen werden kann (SVR12 bzw. SVR24). In der Literatur ist nachgewiesen, dass SVR mit langfristiger Virusfreiheit gleichzusetzen ist, die Progression der Lebererkrankung stoppt bzw. zu einer Rückbildung der Leberschädigung führt. Ein unmittelbarer Nutzen des Erreichens einer SVR ist außerdem die reduzierte Infektiosität. Ein anhaltendes Ansprechen senkt die erkrankungsspezifische bzw. allgemeine Mortalität im Vergleich zu Patienten ohne SVR oder Patienten mit nicht behandelter Hepatitis C-Infektion. Im Studienprogramm zu Simeprevir wurde sowohl SVR12 als auch SVR24 ausgewertet. Aufgrund der starken Korrelation zwischen SVR12 und SVR24, die sich auch in den Phase-IIb-Studien zu Simeprevir sowie in den Phase-III-Studien zu Telaprevir und Boceprevir zeigte, wurde in Abstimmung mit den regulatorischen Behörden der primäre Endpunkt der Simeprevir Phase-III-Studien von SVR24 zu SVR12 geändert.

Datenquellen

Der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Simeprevir als Triple-Therapie gegenüber der Dual-Therapie für therapienaive Patienten und Patienten mit Relapse basiert auf jeweils der gesamten Studienpopulation der vier randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien (Randomized Controlled Trial [RCT]) PROMISE (vorbehandelte Patienten mit Relapse), PILLAR, QUEST-1 und QUEST-2 (therapienaive Patienten).

Der Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Simeprevir als Triple-Therapie gegenüber der Triple-Therapie mit einem anderen Protease-Inhibitor für Patienten mit Non-Response basiert auf der gesamten Studienpopulation der RCT ATTAIN.

Da für diese Patientenpopulationen jeweils mindestens eine mit der zVT direkt vergleichende Studie vorliegt, ist kein indirekter Vergleich und damit keine systematische Recherche nach Studien mit der zVT erforderlich.

Die Darstellung des medizinischen Zusatznutzens von Simeprevir als Triple-Therapie für Patienten mit Genotyp 4-Infektion basiert auf der gesamten Studienpopulation der einarmigen Studie RESTORE.

Die Darstellung des medizinischen Zusatznutzens von Simeprevir als Triple-Therapie für Patienten mit HIV-Koinfektion basiert auf der gesamten Studienpopulation der einarmigen Studie TMC435-TiDP16-C212.

Die Darstellung des medizinischen Zusatznutzens von Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir für Patienten, für die eine Therapie mit Interferon nicht in Frage kommt, basiert auf der gesamten Studienpopulation der randomisierten, offenen Studie COSMOS.

Für die Patientenpopulationen der Genotyp 4- oder HIV-Koinfizierten sowie der Patienten mit Interferonunverträglichkeit lagen keine RCT vor. Daher wurde für diese Patientengruppen auf

Unterlagen niedrigerer Evidenz zurückgegriffen. Bei diesen eingeschlossenen Studien kann aufgrund des Studiendesigns (keine Verblindung, kein Kontrollarm) eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Der primäre Endpunkt der Studien war SVR12, der objektiv messbar ist und daher für den Patienten verlässlich vorhergesagt werden kann. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte stellen die verfügbaren Studien für Simeprevir bei diesen Patientengruppen eine valide Evidenz dar.

Um den Zusatznutzen der einarmigen bzw. nicht-kontrollierten Studien darzustellen, wurden die Ergebnisse mit Literaturdaten von orientierenden Recherchen verglichen, um eine qualitative Einschätzung der Wirksamkeit und Sicherheit von Simeprevir als Triple-Therapie im Vergleich zur Dual-Therapie oder von Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir zu ermöglichen.

Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt und eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchgeführt. Die Suche erfolgte in den öffentlich verfügbaren Studienregistern clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu, PharmNet.Bund sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien zum Beleg des Zusatznutzens der Behandlung mit Simeprevir als Triple-Therapie oder mit Sofosbuvir mit/ohne Ribavirin sind in Tabelle 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Zusatznutzen

	Kategorie	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	
E1	Population	Therapienaive oder therapieerfahrene erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1 oder 4 mit oder ohne HIV-Koinfektion ¹ bzw. Zirrhose.	A1
E2	Intervention	Simeprevir 150 mg 1x täglich in Kombination mit • Peginterferon alfa und Ribavirin • Sofosbuvir+/-Ribavirin²	A2
E3	Vergleichstherapie	Für die Behandlung mit Simeprevir+Peginterferon alfa+Ribavirin gilt: • Dual-Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin³ • Triple-Therapie⁴ (Boceprevir oder Telaprevir mit Peginterferon alfa und Ribavirin) •	A3
E4	Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: • Sustained Virologic Response (SVR12, SVR24) • Behandlungsbedingte Symptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse • Mortalität	A4
E5	Studientypen	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT) ⁵	A5
E6	Studiendauer ⁶	Für die Behandlung mit Simeprevir+Peginterferon alfa+Ribavirin gilt: • Für therapienaive Patienten und Relapser 24 Wochen • Für Non-Responder 48 Wochen Therapiedauer der Simeprevir-Einnahme muss dabei mind. 12 Wochen betragen Für die Behandlung mit Simeprevir+Sofosbuvir+/-Ribavirin gilt: • Für alle Patienten 12 Wochen (im Einzelfall 24 Wochen möglich)	A6
E7	Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag) verfügbar, das für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthält	A7

¹ Nur für Patienten, die mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelt werden

² Nur für Patienten für die eine Behandlung mit Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen und bei denen eine Behandlung dringend ist. Vorhandene Daten für diese Therapiesituation sollen dargestellt werden, ein Zusatznutzen soll jedoch (aufgrund der Nichtfestlegung einer zVT) nicht beansprucht werden.

³ Gilt lediglich für die Teilpopulationen der therapienaiven Patienten und Relapser mit Genotyp 1-Infektion oder Patienten mit Genotyp 4-Infektion

⁴ Gilt lediglich für die Teilpopulation der Non-Responder mit Genotyp 1-Infektion

⁵ Liegt für eine der genannten Fragestellungen keine Evidenz aus RCT vor, so kann auf Studien niedrigerer Evidenzstufen zurückgegriffen werden

⁶ Die Angaben beziehen sich auf die Therapiedauer

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

Die für die Fragestellung relevanten Studien wurden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Basis der Bewertung waren Informationen aus klinischen Studienberichten.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte entsprechend der Vorgaben der Dossievorlage. Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte wurden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt und gegebenenfalls jede Operationalisierung getrennt betrachtet. Auf Studienebene wurden insbesondere Aspekte wie Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes und ergebnisgesteuerte Berichterstattung extrahiert. Auf Endpunktebene wurden die Verzerrungsaspekte Verblindung der Endpunkterheber, Umsetzung des Intention-to-treat (ITT) Prinzips, ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie Behandlung fehlender Werte und Drop-outs berücksichtigt.

Für randomisierte Studien wurde gemäß Verfahrensordnung das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, 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 Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Bewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

Jeder der in der Zusatznutzenbetrachtung bewerteten Endpunkte wurde als patientenrelevant eingestuft (Abschnitt 4.2.5.2).

Die Ergebnisse der in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkte wurden, entsprechend der vorliegenden Operationalisierung, gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Hierbei wurden die in den Studienberichten dargestellten Maßzahlen berichtet, wie z. B. adjustierte Mittelwerte mit Standardfehler und entsprechende Mittelwertdifferenzen (MWD). Zusätzlich dazu wurden für dichotome Zielvariablen die absoluten und relativen Anteile und die Effektmaße Odds Ratio (OR), Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) berechnet. Im Fall, dass in einem Behandlungsarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzelle), wurde für die Berechnung des OR eine Korrektur vorgenommen und 0,5 als fester Wert zu allen Zellen der Studienresultate hinzuaddiert. Alle Effektmaße wurden mit den jeweiligen Intervallschätzern angegeben.

Die zur Bestimmung des Zusatznutzens verwendeten Studien sind RCT und wurden anhand von Meta-Analysen zusammengefasst, falls diese Studien hinreichend ihrer Fragestellung, in ihren Populations- und Design-Charakteristika und die zu kombinierenden Studienresultate für die einzelnen Endpunkte hinreichend homogen waren.

In den Protokollen prä-spezifizierte Subgruppenanalysen wurden nur diskutiert, wenn die Ergebnisse der Analysen relevante Effektmodifikationen zeigen. Ansonsten wurden folgende Subgruppen in den berücksichtigten Studien für alle betrachteten Endpunkte anhand verschiedener Patienteneigenschaften analysiert:

- Altersgruppe (<45 / 45-65 / >65 Jahre)
- Geschlecht (Männer/Frauen)
- Ausgangsviruslast (<800.000 IU/mL / ≥800.000 IU/mL)
- Stadium der Lebererkrankung (keine Fibrose + portale Fibrose / Bindegewebsbrücken + Zirrhose)
- Q80K-Polymorphismus vor Behandlungsbeginn
- Genotyp (1a / 1b)
- Länder

Auf Zentrumsseffekte wird aufgrund der großen Anzahl an Zentren mit einer geringen Patientenzahl pro Zentrum in den einzelnen Studien verzichtet, da sich daraus keine Aussagen ableiten lassen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur vorab definierten Zielgröße Mortalität lag keine relevante Studie vor. Im Folgenden werden die Ergebnisse der berichteten Zielgrößen zum medizinischen Zusatznutzen für die verschiedenen Patientenpopulationen getrennt dargestellt.

1. Beschreibung des Zusatznutzens für therapienaive Patienten und Patienten mit Relapse

Die Ergebnisse basieren auf der gesamten Studienpopulation der Studien PILLAR, QUEST-1, QUEST-2 (therapienaive Patienten) und PROMISE (mit interferonbasierter Therapie vorbehandelte Patienten mit Relapse).

SVR12/24

Das Erreichen einer SVR stellt das primäre Ziel einer antiviralen Therapie der chronischen Hepatitis C dar. Das Hepatitis C-Virus wird, im Gegensatz zu vielen anderen humanpathogenen Viren, nicht in den Zellkern integriert. Daher ist bei erfolgreicher antiviraler Therapie der chronischen Hepatitis C eine dauerhafte Viruselimination möglich, die mit einer virologischen Heilung gleichzusetzen ist. Das Erreichen einer SVR kann die Progression der Lebererkrankung signifikant verzögert oder aufheben. Fibrotische Veränderungen des Leberparenchyms und sogar eine frühe Leberzirrhose können sich nach erreichter SVR zurückbilden. Das Erreichen einer SVR ist mit einer signifikanten Reduktion sämtlicher leberbezogener Krankheitsendpunkte (Leberinsuffizienz, Leberkarzinom, leberbezogene Mortalität) und sogar einer Reduktion der Gesamtmortalität assoziiert. Die Lebensqualität der Betroffenen verbessert sich signifikant, zum Teil aufgrund der Verbesserung der mit chronischer Hepatitis C assoziierten Symptomatik, zum Teil aufgrund

des Wegfalls von Stigmatisierung und Übertragungsrisiko des Virus auf andere Menschen. Eine sehr hohe Übereinstimmung von Ergebnissen der SVR12 und der SVR24 wurde unter anderem in einer Kohortenstudie mit 573 mit Dual-Therapie behandelten Patienten gezeigt.

Der Einsatz von Simeprevir zusätzlich zur Dual-Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin zeigte in allen Studien mit therapie-naiven Patienten eine deutliche Steigerung der SVR-Rate. In der Studie Pillar erreichten 80,5% der mit Simeprevir behandelten Patienten eine SVR12 (Placebo: 66,2%), in den Studien Quest-1 und Quest-2 jeweils 79,5% bzw. 81,3% (Placebo: jeweils 50%). Eine SVR24 erreichten in der Studie PILLAR 80,5% der mit Simeprevir behandelten Patienten (Placebo: 64,9%), in den Studien Quest-1 und Quest-2 jeweils 79,5% bzw. 80,5% (Placebo: 49,2% bzw. 50,0%). Die Meta-Analyse der Studien PILLAR, QUEST-1 und QUEST-2 zeigte sowohl für den Endpunkt SVR12 (virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende) (OR [95%-KI]: 3,60 [2,52;5,16]) als auch für den Endpunkt SVR24 (virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende) einen statistisch signifikanten Vorteil der Triple-Therapie mit Simeprevir gegenüber der Dual-Therapie (OR [95%-KI]: 3,67 [2,69;5,01]).

Patienten, die zuvor einen virologischen Rückfall (Relapse) erlitten hatten (PROMISE), profitierten ebenfalls von der Behandlung mit Simeprevir. Eine SVR12 erreichten 79,2% der mit Simeprevir behandelten Patienten (Placebo: 36,8%), eine SVR24 77,3% (Placebo: 33,7%). Das Ansprechen sowohl 12 Wochen (OR [95%-KI]: 6,76 [4,25;10,74]) als auch 24 Wochen nach Behandlungsende (OR [95%-KI]: 6,66 [4,20;10,57]) war statistisch signifikant höher als bei Patienten, die mit einer Dual-Therapie behandelt wurden.

Die Ergebnisse bestätigten damit über alle hier dargestellten Studien die annähernd komplette Konkordanz von SVR12 und SVR24.

In den Studien PROMISE, QUEST-1 und QUEST-2 konnten die Patienten im Simeprevir-Arm die Gesamtdauer der Behandlung auf insgesamt 24 Wochen verkürzen, wenn sie die sogenannten response guided treatment (RGT)-Kriterien erfüllten. Diese waren definiert als HCV-RNA <25 (detektierbar oder nicht detektierbar) zu Woche 4 und HCV-RNA <25 (nicht detektierbar) zu Woche 12. In der Studie PROMISE konnten 241 Patienten die Therapiedauer verkürzen (92,7%), von denen 200 (83,0%) eine SVR12 erreichten. In der QUEST-1 erfüllten 224 (84,8%) die RGT-Kriterien, von denen 203 Patienten (90,6%) eine SVR erreichten. In der QUEST-2 Studie konnten 235 Patienten (91,4%) die Therapiedauer verkürzen, 202 (86,0%) erreichten eine SVR12.

Ein Beleg für eine Effektmodifikation hinsichtlich des Q80K-Polymorphismus zeigte sich für therapie-naive Patienten als auch für Patienten mit Relapse für das SVR12 und SVR24. Eine SVR12 erreichten in der Studie PILLAR 80,3% der mit Simeprevir behandelten Patienten ohne Q80K-Polymorphismus (mit Q80K-Polymorphismus: 83,3%). In den Studien Quest-1 und Quest-2 erreichten 87,6% bzw. 82,1% der mit Simeprevir behandelten Patienten eine SVR12 (mit Q80K Polymorphismus: 52,5% bzw. 73,1%). In der Meta-Analyse der Subgruppe der therapie-naiven Patienten ohne Q80K-Polymorphismus zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Triple-Therapie mit Simeprevir. Patienten

ohne Q80K-Polymorphismus sprachen signifikant besser auf eine Behandlung mit Triple-Therapie (SVR12) an (OR [95%-KI]: 4,46 [2,39;8,32]), bei Patienten mit Q80K war der Unterschied nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 1,35 [0,66;2,74]), der Punktschätzer zeigte jedoch ebenfalls zugunsten der Simeprevir-Behandlung. Eine SVR24 erreichten in der Studie PILLAR 80,3% der mit Simeprevir behandelten Patienten ohne Q80K-Polymorphismus (mit Q80K-Polymorphismus: 83,3%). In den Studien Quest-1 und Quest-2 erreichten 87,6% bzw. 81,7% der mit Simeprevir behandelten Patienten eine SVR12 (mit Q80K Polymorphismus: 52,5% bzw. 69,2%). Ein statistisch signifikanter Unterschied für die Behandlung mit Triple-Therapie zeigte sich auch bei Betrachtung der SVR24 für die Subgruppe der Patienten ohne Q80K-Polymorphismus (OR [95%-KI]: 4,46 [2,34;8,50]). Bei Patienten mit Q80K war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 1,35 [0,67;2,73]), jedoch zeigte der Punktschätzer ebenfalls in Richtung Simeprevir.

Auch Patienten mit Relapse hatten ohne Q80K-Polymorphismus (OR [95%-KI]: 8,36 [4,99;14,02]) bezüglich der SVR12 einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Triple-Therapie. Bei Patienten mit Q80K war der Unterschied nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 2,19 [0,67;7,17]). Bei Betrachtung der SVR24 war der Unterschied zwischen Patienten ohne Q80K-Polymorphismus ebenfalls statistisch signifikant zugunsten der Triple-Therapie (OR [95%-KI]: 8,08 [4,85;13,46]), bei Patienten mit Q80K-Polymorphismus nicht (OR [95%-KI]: 2,19 [0,67;7,17]). Die Punktschätzer der Subgruppe der Patienten mit Q80K-Polymorphismus zeigten aber jeweils zugunsten der Simeprevir-Behandlung. Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die Effekte in den Subgruppen nicht gegenläufig sind und die Punktschätzer sowohl für die Patienten mit Q80K als auch die Patienten ohne Q80K in Richtung von Simeprevir zeigen.

Das Erreichen einer SVR ist assoziiert mit einer Reduktion von leberbezogener Morbidität und Mortalität sowie der Gesamtmortalität. Das langanhaltende virologische Ansprechen stellt eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen bzw. Folgekomplikationen dar. Daher ergibt sich für therapienaive Patienten ohne Q80K-Polymorphismus ein Beleg und für die Relapser ohne Q80K-Polymorphismus ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen im Vergleich zur zVT.

Zu beachten ist noch, dass die eingeschlossenen Studien nicht dazu angelegt waren, statistisch signifikante Unterschiede in einzelnen Subgruppen zu zeigen. Die Subgruppen wurden post-hoc definiert und die Fallzahlen in den einzelnen Subgruppen waren in einigen Fällen sehr gering, so dass auch keine ausreichende Power vorhanden ist, um statistisch signifikante Effekte zu bekommen. Daher sollten signifikante Effektmodifikation für die SVR und für alle weiteren Endpunkte nur mit Vorsicht interpretiert werden.

Behandlungsbedingte Symptomatik

Ergebnisse für den Fatigue Severity Score

Die Ergebnisse für den FSS Fragebogen zeigten über alle Studien hinweg, dass therapienaive Patienten unter Triple-Therapie mit Simeprevir bereits nach 36 Wochen von der Therapie

profitieren (Absinken der Werte unter den Ausgangswert) und dieser Effekt auch bis Studienende anhält, d. h. es kommt zu einer frühen und anhaltenden Verbesserung des Erschöpfungszustandes. Auch für Relapser, die mit der Triple-Therapie behandelt wurden, zeigte sich bereits nach 36 Wochen eine bis zum Studienende anhaltende Verbesserung des Erschöpfungszustandes.

Die Veränderungen des behandlungsbedingten Symptoms der Fatigue wurden anhand der AUC über den Gesamtverlauf der Studien von 72 Wochen bestimmt. Therapienaive Patienten profitierten dabei von der Behandlung mit Simeprevir. Die Bestimmung der AUC in Bezug auf Fatigue während der 72-wöchigen Studienphase zeigte in der Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Triple-Therapie mit Simeprevir (MWD [95%-KI] der AUC: -24,12 [-33,47;-14,77]). Für die therapienaiven Patienten zeigten sich Effektmodifikationen für drei Subgruppen, wobei die Effekte jeweils zugunsten von Simeprevir lagen. Es ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation hinsichtlich des Q80K-Polymorphismus ($p=0,18$). Bei Patienten ohne Q80K zeigte sich ein Vorteil von Simeprevir gegenüber der Dual-Therapie (MWD [95%-KI] der Meta-Analyse: -26,80 [-37,00;-16,60]). Bei Patienten mit Q80K war dieser Effekt nicht statistisch signifikant (MWD [95%-KI]: -6,81 [-31,53;17,90]). Einen Beleg ($p=0,0005$) auf eine Interaktion gab es hinsichtlich des Metavir Scores. Bei Patienten mit F0-F2 war der Vorteil der Triple-Therapie signifikant (MWD [95%-KI] der Meta-Analyse: -33,74 [-44,40;-23,07]), bei Patienten der Subgruppe F3-F4 nicht (MWD [95%-KI] der Meta-Analyse: 5,41 [-13,98;24,80]).

Auch Relapser profitierten in Bezug auf Fatigue von der Behandlung mit Simeprevir. Die Analyse über den Verlauf der Studie PROMISE zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil der Triple-Therapie mit Simeprevir im Vergleich zur Dual-Therapie (MWD [95%-KI] der AUC: -29,4 [-43,8;-15,1]). Fazitrelevante Effektmodifikationen ergaben sich nicht.

Ergebnisse für den Depressive Symptom Severity Score

Die Ergebnisse des CES-D Fragebogens zeigten für therapienaive Patienten, dass es in den ersten 24 Wochen in beiden Behandlungsgruppen zu einem Anstieg der depressiven Symptomatik kommt. Deutliche Unterschiede zeigten sich jedoch ab Woche 36 bis Woche 60 (QUEST-1) bzw. Studienende (QUEST-2). In diesem Zeitraum sanken die Werte bei Patienten unter Triple-Therapie wieder stark ab und verblieben auf Niveau des Ausgangswertes bzw. in der QUEST-2 sogar darunter. Dieser Effekt ist auf die kürzere Therapiedauer mit Simeprevir zurückzuführen.

Für Relapser zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Auch hier kam es zunächst in beiden Behandlungsgruppen zu einem Anstieg in den ersten 24 Wochen. Ab Woche 36 bis Woche 60 zeigte sich wieder eine deutliche Reduktion auf Niveau des Ausgangswertes für die Patienten, die mit Triple-Therapie behandelt wurden, während Patienten unter Dual-Therapie weiterhin stark erhöhte Werte aufwiesen.

Auch die Veränderungen des behandlungsbedingten Symptoms Depression (gemessen mittels CES-D) wurde zusätzlich anhand der AUC über 72 Wochen bestimmt. Durch die Triple-Therapie ergab sich für therapienaive Patienten eine statistisch signifikante Veränderung der Depressionsbelastung während des Studienverlaufs im Vergleich zur Dual-Therapie. Die Meta-Analyse der Studien QUEST-1 und QUEST-2 ergab einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit Simeprevir (MWD [95%-KI] der AUC: -56,05 [-108,84;-3,27]). Ein Beleg für eine Effektmodifikation ergab sich für den Q80K-Polymorphismus ($p < 0,00001$). Bei Patienten ohne Q80K zeigte sich ein Vorteil zugunsten der Simeprevir-Behandlung (MWD [95%-KI] der Meta-Analyse: -81,34 [-139,24;-23,44]), bei Patienten mit Q80K kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur Dual-Therapie (MWD [95%-KI] der Meta-Analyse: 71,94 [-57,54;201,41]). Hinsichtlich des Metavir Scores ($p = 0,12$) und des Genotyps ($p = 0,19$) ergaben sich ebenfalls je ein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Bei Patienten der Subgruppe F0-F2 (MWD [95%-KI] der Meta-Analyse: -79,33 [-141,39;-17,26]) war der Vorteil von Simeprevir signifikant, bei Patienten der Subgruppe F3-F4 (MWD [95%-KI] der Meta-Analyse: 16,68 [-88,28;121,65]) nicht signifikant. Der Vorteil von Simeprevir gegenüber der Dual-Therapie war bei Patienten mit Genotyp 1b signifikant (MWD [95%-KI] der Meta-Analyse: -97,08 [-167,55;-26,61]), bei Patienten mit Genotyp 1a nicht (MWD [95%-KI] der Meta-Analyse: -18,38 [-113,27;76,52]).

Ein statistisch signifikanter Vorteil der Triple-Therapie zeigte sich auch für Patienten mit Relapse über den Gesamtverlauf der Studie PROMISE bei Analyse der depressiven Symptomatik (MWD [95%-KI] der AUC: -98,3[-165,7;-30,9]). Für keine der Subgruppen zeigten sich fazitrelevante Interaktionen.

Lediglich für den Q80K-Polymorphismus zeigten sich konstant über alle Wirksamkeits-Endpunkte hinweg fazitrelevante Effektmodifikationen. Daher wird die Effektmodifikation durch den Q80K-Polymorphismus als die hier einzig relevante für das Therapieansprechen betrachtet.

Aufgrund der statistisch signifikanten Verbesserung des Erschöpfungszustandes und der signifikant verringerten Depressionsbelastung, die sich anhand der AUC zeigten, ergibt sich für therapienaive Patienten ohne Q80K ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen. Für Relapser ergibt sich (unabhängig vom Vorliegen eines Q80K-Polymorphismus) ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zur zVT.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studienteilnehmer wurden in den Studien PROMISE, PILLAR, QUEST-1 und QUEST-2 der EQ-5D (VAS) und in den Studien PROMISE, QUEST-1, QUEST-2 der WPAI analysiert. In allen Studien außer der PILLAR wurde der EQ-5D (VAS) und WPAI auch mittels AUC berechnet.

Ergebnisse für den EQ-5D und EQ-5D (VAS) Fragebogen

Bei Betrachtung der Unterschiede der EQ-5D (VAS)-Werte über die gesamte Studiendauer von 72 Wochen zeigte sich der Unterschied zwischen Behandlung mit Triple- und Dual-

Therapie ab Woche 24. Während sowohl bei therapienaiven Patienten (QUEST-1, QUEST-2) als auch bei Patienten mit Relapse (PROMISE) die EQ-5D (VAS)-Werte unter Dual- und Triple-Therapie zuerst sanken, kam es unter Triple-Therapie nach Woche 24 wieder zu einem Anstieg d. h. einer Verbesserung der Lebensqualität. Bereits zur Woche 36 wurde unter Triple-Therapie ein im Vergleich zum Ausgangswert höherer Wert erreicht. Der Anstieg der EQ-5D (VAS)-Werte unter Placebo-Behandlung verlief dagegen langsamer. Das Niveau der Werte unter Triple-Therapie wurde entweder nicht erreicht (PROMISE, QUEST-2), oder erst nach einer Behandlungsdauer von 72 Wochen (QUEST-1). In der Studie PILLAR zeigte sich in beiden Behandlungen zunächst ein Absinken der Lebensqualität zu Woche 12. Während sich unter Simeprevir-Behandlung zur Woche 48 nur noch eine geringere Verschlechterung der Lebensqualität zeigte, war diese unter Dual-Therapie zu diesem Zeitpunkt noch deutlich ausgeprägter. Unter Triple-Therapie lag der Wert zur Woche 72 sogar über dem Ausgangswert. Unter Dual-Therapie wurde über die gesamte Studiendauer keine Verbesserung zum Ausgangswert erreicht.

Die Veränderungen im EQ-5D (VAS) wurden zudem anhand der AUC über den Gesamtverlauf der Studien von 72 Wochen bestimmt. Die Behandlung mit Triple-Therapie zeigte in der Meta-Analyse der Studien QUEST-1 und QUEST-2 für die therapienaiven Patienten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Simeprevir (MWD [95%-KI] der AUC: 214,48 [108,16;320,79]). Fazitrelevante Effektmodifikationen ergaben sich nicht.

Auch Relapser profitierten von der Behandlung mit Simeprevir. Die Veränderung über den Gesamtverlauf der Studie PROMISE (72 Wochen) war statistisch signifikant zugunsten von Simeprevir (MWD [95%-KI] der AUC: 352,0 [193,4;510,6]). Für Relapser ergab sich ein Hinweis auf eine Interaktion für den EQ-5D (VAS) hinsichtlich des Geschlechts ($p=0,14$). Beide Subgruppen profitierten von der Behandlung mit Simeprevir (MWD [95%-KI]: 1,0 (1,1) [-1,2;3,3] und 3,9 (1,6) [0,7;7,0]), wobei der Effekt bei den Frauen statistisch signifikant war. Hinsichtlich des Q80K-Polymorphismus zeigte sich für den EQ-5D (VAS) ein Hinweis ($p=0,05$) auf eine Interaktion. Hierbei zeigte sich bei den Patienten ohne Q80K (MWD [95%-KI] : 2,9 (1,0) [1,0;4,8]) ein signifikanter Vorteil zugunsten von Simeprevir, wohingegen es bei den Patienten mit Q80K keinen Unterschied gab (MWD [95%-KI] : 0,2 (3,3) [-6,3;6,7]).

Bei Betrachtung der Unterschiede der EQ-5D-Werte über die gesamte Studiendauer von 72 Wochen zeigte sich der Unterschied zwischen Behandlung mit Triple- und Dual-Therapie bei therapienaiven Patienten (QUEST-1, QUEST-2) nach Woche 24. Während die Werte und damit die Einschätzung der Lebensqualität unter beiden Behandlungen zunächst sanken, kam es nach Woche 24 unter Therapie mit Simeprevir zu einem schnelleren Anstieg der EQ-5D-Werte. Keine Unterschiede im Verlauf zeigten sich in der Studie PILLAR. Die Veränderungen des EQ-5D wurden ebenfalls anhand der AUC über den Gesamtverlauf von 72 Wochen bestimmt. Die Behandlung mit Triple-Therapie zeigte in der Meta-Analyse der Studien QUEST-1 und QUEST-2 einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Simeprevir (MWD [95%-KI] der AUC: 1,71 [0,40;3,02]). Fazitrelevante Effektmodifikationen ergaben sich nicht.

Relapser profitierten ab Woche 36 stärker von der Behandlung mit Simeprevir. Der Anstieg der EQ-5D-Werte (der Lebensqualität) war stärker als unter Dual-Therapie. Zum Behandlungsende (Woche 72) wurde hier unter Simeprevir-Behandlung das Niveau des Ausgangswertes erreicht, unter Dual-Therapie nicht. Anhand der AUC zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Simeprevir (MWD [95%-KI] der AUC: 2,6 [0,7;4,4]). Für Patienten mit Relapse zeigten sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

Ergebnisse für den Work Productivity and Activity Impairment Fragebogen

Zur Beurteilung der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des WPAI wurden neben der Auswertung des WPAI Productivity Score auch die Fragen dargestellt, wie viel Arbeitszeit wegen gesundheitlicher Probleme in den letzten sieben Tagen versäumt wurde oder wie stark sich die gesundheitlichen Probleme auf die Fähigkeiten ausgewirkt haben, den normalen täglichen Aktivitäten nachzugehen.

Betrachtet man die Unterschiede des WPAI-Scores über die gesamte Studiendauer von 72 Wochen, zeigte sich unter Triple-Therapie eine schnellere Verbesserung der Einschätzung der Patienten ihrer Arbeitsproduktivität. Die Unterschiede zwischen der Behandlung mit Dual- und Triple-Therapie zeigten sich nach Woche 24. Sowohl bei therapienaiven Patienten (QUEST-1, QUEST-2) als auch bei Patienten mit Relapse (PROMISE) sank bereits nach Woche 24 unter Triple-Therapie die Beeinträchtigung ihrer Arbeitsproduktivität (WPAI Productivity Score, WPAI Activity Impairment Score). Therapienaive Patienten und Relapser unter Dual-Therapie erreichten erst nach 60-72 Wochen ähnliche Werte zur Triple-Therapie.

Die Veränderungen im WPAI-Score wurden zudem anhand der AUC über den Gesamtverlauf der Studien von 72 Wochen bestimmt. Für therapienaive Patienten zeigte sich in der Meta-Analyse der Studien QUEST-1 und QUEST-2 für die Auswertung des WPAI Score (MWD [95%-KI] der AUC: -318,52 [-490,27;-146,77]) ein statistisch signifikanter Vorteil der Triple-Therapie mit Simeprevir im Vergleich zur Dual-Therapie. Hinweise auf eine Interaktion ergaben sich für therapienaive Patienten hinsichtlich des Metavir Scores ($p=0,14$) und des Genotyps der Patienten ($p=0,18$). Die Punktschätzer zeigten jeweils beide in Richtung Simeprevir, wobei der Effekt in der Subgruppe der Patienten mit F0-F2 (MWD [95%-KI]: -420,82 [-617,59;-224,05]) bzw. in der Subgruppe der Patienten mit einem Genotyp von 1b (MWD [95%-KI]: -499,23 [-857,52;-140,94]) signifikant war.

Auch für Patienten mit Relaps zeigte die Behandlung mit Simeprevir einen statistisch signifikanten Vorteil, gemessen am WPAI Score (MWD [95%-KI] der AUC: -677,4 [-915,9;-439,0]). Der Unterschied war sowohl für den WPAI Productivity Score als auch für den WPAI Activity Impairment Score zusätzlich auch klinisch relevant (Hedges' g : -0,57 [-0,78;-0,35]). Eine Effektmodifikation zeigte sich hinsichtlich des Genotyps und des Q80K-Polymorphismus. Der Effekt zugunsten von Simeprevir war für Patienten mit Genotyp 1b (MWD [95%-KI]: -873,4 (153,7) [-1175,2;-571,5]) bzw. ohne Q80K-Polymorphismus (MWD [95%-KI]: -752,7 (128,7) [-1005,2;-500,1]) größer als für Patienten mit Genotyp 1a (MWD [95%-KI]: -354,2 (196,9) [-741,0;32,6]) oder mit Q80K (MWD [95%-KI]: -15,0

(376,4) [-757,9;728,0]). Eine Effektmodifikation zeigte sich außerdem für die Länder-Subgruppen ($p=0,001$).

Sowohl für therapienaive Patienten als auch für Relapser zeigte sich unter Behandlung mit Simeprevir über den Gesamtverlauf der Studie hinweg eine bessere Beurteilung des eigenen Gesundheitszustandes, gemessen anhand des EQ-5D und EQ-5D (VAS). Unter Simeprevir-Behandlung gaben therapienaive Patienten und Relapser eine insgesamt geringere Einschränkung ihrer Arbeitsproduktivität und Aktivitäten, gemessen anhand des WPAI an. Die geringere Belastung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Simeprevir-Behandlung über die Gesamtstudiendauer ist wahrscheinlich hauptsächlich auf den schnellen Wirkeintritt von Simeprevir und die dadurch kürzere Therapiedauer zurückzuführen.

Da sich nur für den Q80K-Polymorphismus konstant fazitrelevante Effektmodifikationen zeigten, wird diese Effektmodifikation als die hier einzige relevante für das Therapieansprechen betrachtet. Aufgrund der statistisch signifikant verbesserten Lebensqualität, die sich anhand der AUC für den EQ-5D (VAS), EQ-5D als auch für den WPAI zeigten, ergibt sich für therapienaive Patienten (unabhängig vom Vorliegen eines Q80K-Polymorphismus) ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen. Für Patienten mit Relaps ohne Q80K ergibt sich ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zur zVT.

Unerwünschte Ereignisse

Für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zeigte die Meta-Analyse der Studien PILLAR, QUEST-1 und QUEST-2 an therapienaiven Patienten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Triple- und Dual-Therapie, sowohl nach 12 Wochen (OR [95%-KI]: 0,98 [0,49;1,96]) als auch über die gesamte Behandlungsphase (OR [95%-KI]: 0,94 [0,40; 2,20]). Auch die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unterschied sich nicht statistisch signifikant nach 12 Wochen (OR [95%-KI]: 0,76 [0,36;1,62]) bzw. der gesamten Behandlungsphase (OR [95%-KI]: 0,63 [0,36;1,09]) zwischen den Behandlungen. Die Meta-Analyse der Abbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (UE) zeigte für die ersten 12 Wochen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit der Triple- und der Dual-Therapie (OR [95%-KI]: 0,59 [0,31;1,10]). Über die gesamte Behandlungsdauer zeigte sich jedoch ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Triple-Therapie mit Simeprevir (OR [95%-KI]: 0,46 [0,26; 0,81]). In der Studie PILLAR brachen über die gesamte Behandlungsdauer 5,2% der Patienten unter Simeprevir-Behandlung aufgrund eines UE ab (Placebo: 5,2%). In der Studie QUEST-1 lag der Anteil der Studienabbrüche aufgrund eines UE bei 4,5% (Placebo: 10,0%), in der Studie QUEST-2 bei 3,1% im Simeprevir-Arm (Placebo: 8,2%).

Die Anzahl der Relapser, die ein UE hatten, unterschied sich weder nach 12 Wochen noch über die gesamte Behandlungsdauer statistisch signifikant zwischen Triple- und Dual-Therapie (OR [95%-KI]: 2,27 [0,90;5,72] bzw. 2,35 [0,77;7,14]). Auch bezüglich der Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) gab es bei Relapsen keine statistisch signifikanten Unterschiede, weder nach der 12-wöchigen (OR [95%-KI]: 0,51 [0,10;2,54]), noch nach der gesamten Behandlungsphase (OR [95%-KI]: 0,63

[0,28;1,43]). Die Abbrüche aufgrund eines UE unterschieden sich auch bei Patienten mit Relaps nicht zwischen den beiden Behandlungsgruppen, weder nach 12 Wochen (OR [95%-KI]: 0,76 [0,13;4,63]), noch nach der Gesamtbehandlungsdauer (OR [95%-KI]: 0,43 [0,14;1,29]).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Anämie

Für die Studien an therapie-naiven Patienten (PILLAR, QUEST-1, QUEST-2) zeigte die Meta-Analyse für Anämie weder nach 12 Wochen noch über die gesamte Behandlungsphase einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Triple- und Dual-Therapie (OR [95%-KI]: 1,15 [0,79;1,69] bzw. 0,84 [0,61;1,16]). Auch für Patienten mit Relapse (PROMISE) ergab sich für beide Zeitpunkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen (OR [95%-KI]: 1,81 [0,80;4,10] bzw. 0,83 [0,47;1,44]).

Psychische Störungen

Die Meta-Analyse für therapie-naive Patienten zeigte weder nach 12 Wochen (OR [95%-KI]: 1,03 [0,79;1,36]) noch nach der gesamten Behandlungsphase (OR [95%-KI]: 0,87 [0,66;1,13]) statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Triple- und der Dual-Therapie. Auch für Relapser zeigten sich zu keinem der erhobenen Zeitpunkte statistisch signifikante Unterschiede (OR [95%-KI]: 0,92 [0,60;1,43] bzw. 0,81 [0,53;1,24]).

Infektionen

Für therapie-naive Patienten ergab sich während der ersten 12 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsoptionen (OR [95%-KI]: 1,07 [0,67;1,71]). Die Meta-Analyse über die Gesamtbehandlungsdauer zeigte hingegen ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten der Behandlung mit Simeprevir (OR [95%-KI]: 0,74 [0,56;0,99]). Während der gesamten Behandlungsdauer traten in der Studie PILLAR bei 29,9% der Patienten unter Simeprevir-Behandlung Infektionen auf (Placebo: 41,6%). In den Studien QUEST-1 und QUEST-2 traten im Simeprevir-Arm bei 26,9% bzw. 30,0% der Patienten Infektionen auf, bei Behandlung mit Placebo waren es 33,1% bzw. 34,3%. Der Anteil der Relapser mit Infektionen war zwischen den Behandlungsoptionen vergleichbar. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede nach 12 Wochen (OR [95%-KI]: 1,83 [0,95; 3,54]) oder über die Gesamtbehandlungsphase (OR [95%-KI]: 1,21 [0,75;1,97]).

Bilirubinwerte

Für therapie-naive Patienten ergab die Meta-Analyse sowohl während der ersten 12 Wochen (OR [95%-KI]: 3,10 [1,44;6,67]) als auch während der gesamten Behandlungsphase (OR [95%-KI]: 2,74 [1,31;5,74]) statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Simeprevir gegenüber Dual-Therapie. Während der ersten 12 Wochen sowie der gesamten Behandlungsphase zeigten 15,6% der Patienten im Simeprevir-Arm der Studie PILLAR erhöhte Bilirubin-Werte (Placebo: 2,6%). 9,1% der mit Simeprevir behandelten Patienten der

Studie QUEST-1 zeigten nach den ersten 12 Wochen bzw. nach der gesamten Behandlungsphase erhöhte Bilirubin-Werte (Placebo: 3,8% bzw. 4,6%). In der Studie QUEST-2 zeigten während der ersten 12 Wochen 8,9% der Patienten unter Simeprevir-Behandlung erhöhte Bilirubin-Werte (Placebo: 2,2%), während der gesamten Behandlungsphase waren es 9,3% (Placebo: 2,2%). Der Anteil an Relapsen mit erhöhten Bilirubinwerten zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied nach 12 Wochen (OR [95%-KI]: 2,65 [0,75;9,33]) oder der gesamten Behandlungsphase (OR [95%-KI]: 2,84 [0,81;9,93]).

Kutane Reaktion

Für therapienaive Patienten waren die Unterschiede nach 12 Wochen (OR [95%-KI]: 1,53 [0,93;2,52]) und über die Gesamtbehandlungsdauer (OR [95%-KI]: 1,20 [0,89;1,62]) nicht statistisch signifikant. Auch für Relapser zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede nach 12 Wochen (OR [95%-KI]: 1,36 [0,76;2,42]) und über die Gesamtbehandlungsphase (OR [95%-KI]: 1,03 [0,63;1,70]).

Die Subgruppenanalysen über alle betrachteten UEs zeigten, dass es keine fazitrelevanten Effektmodifikationen gibt.

Für die Behandlung mit Triple-Therapie zeigen die Ergebnisse für therapienaive Patienten positive Effekte hinsichtlich reduzierter Studienabbrüche aufgrund von UE und hinsichtlich reduzierter Infektionen. Bezüglich der Studienabbrüche liegt eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen vor. Dadurch ergibt sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für alle anderen UEs ergab sich kein Zusatznutzen.

Die gesehene Erhöhung des Bilirubins hat keine klinische Bedeutung. In den Phase II-Studien wurde dieser Laborparameter als Signal identifiziert (begründet durch den Abbauweg von Simeprevir) und entsprechend in den Phase III-Studien als UE von besonderem Interesse erhoben. Nominell steht hier zwar ein Schaden, aber die Erhöhung der Bilirubinwerte in den Studien war nicht klinisch relevant bzw. hatte keine Folgen oder Konsequenzen für die Patienten.

Für die Gruppe der Relapser ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Triple- und der Dual-Therapie und damit kein Hinweis auf einen Schaden bzw. kein Hinweis auf einen Zusatznutzen.

2. Beschreibung des Zusatznutzens für Patienten mit Genotyp 1-Infektion und fehlendem Ansprechen auf Vorthherapie

Die dargestellten Ergebnisse basieren auf der gesamten Studienpopulation der Studie ATTAIN.

SVR12

Die SVR-Rate der mit Simeprevir behandelten Patienten war vergleichbar mit der SVR-Rate unter Telaprevir-Behandlung. 53,6% der mit Simeprevir behandelten Patienten erreichten eine SVR12, verglichen mit 54,7% in der Telaprevir-Gruppe. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,96 [0,72;1,27]). Auch in der getrennten Betrachtung von partiellen Respondern und Null-Respondern waren die SVR12-Raten in beiden Behandlungsregimen ohne signifikanten Unterschied. 43,6% der Null-Responder erreichten unter Simeprevir-Behandlung eine SVR12, unter Telaprevir-Behandlung waren es 46,2%. Von den partiellen Respondern erreichten jeweils über zwei Drittel der Patienten eine SVR12 (Simeprevir: 69,7%, Telaprevir: 68,8%). Hinsichtlich des SVR12 ergaben sich keine fazitrelevanten Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die betrachteten Subgruppen.

Simeprevir ermöglicht damit auch in der Patientenpopulation der Non-Responder auf eine Dual-Therapie eine Elimination des Hepatitis C-Virus in einem signifikanten Anteil der Patienten. In der ATTAIn-Studie zeigten sich für das Erreichen einer SVR12 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Therapie mit Simeprevir und Telaprevir, d. h. es liegt kein Hinweis auf einen Zusatznutzen vor.

Behandlungsbedingte Symptomatik**Ergebnisse für den Fatigue Severity Score**

Die Veränderungen des behandlungsbedingten Symptoms der Fatigue wurden anhand der AUC über den Gesamtverlauf der Studien von 72 Wochen bestimmt. Die Ergebnisse für den FSS Fragebogen zeigten in der Studie ATTAIn, dass Non-Responder von der Therapie mit Simeprevir dahingehend profitieren, dass die Werte sich im Gegensatz zur Therapie mit Telaprevir bereits nach vier Wochen nicht weiter verschlechtern und sich danach kontinuierlich verbessern. Unter der Therapie mit Telaprevir kam es erst nach 12 Wochen zu einer Verbesserung des Erschöpfungszustandes. Zu Woche 60 lagen die Werte bei beiden Therapien unter dem Ausgangswert. Hinsichtlich der AUC zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Simeprevir und Telaprevir (MWD [95%-KI]: -8,8 [-20,7;3,1]). Es ergaben sich keine fazitrelevanten Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die betrachteten Subgruppen.

Ergebnisse für den Depressive Symptom Severity Score

Die Ergebnisse des CES-D Fragebogens zeigten zunächst einen Anstieg der depressiven Symptomatik unter beiden Behandlungen in den ersten 16 Wochen der Behandlung. Bis zur Woche 72 kam es unter beiden Behandlungen wieder zu einem Absinken der Werte d. h. einer Verbesserung der depressiven Symptomatik, wobei der letzte Wert auf dem Niveau des Ausgangswertes zu Behandlungsbeginn lag.

Auch die Veränderung des behandlungsbedingten Symptoms der Depression wurde zusätzlich anhand der AUC über 72 Wochen bestimmt. Unter der Behandlung mit Simeprevir kam es insgesamt zu einem geringeren Anstieg der depressiven Symptomatik, die jedoch im Vergleich zu Telaprevir nicht signifikant war (MWD [95%-KI]: -33,7 [-90,0;22,5]). Es

ergaben sich keine fazitrelevanten Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die betrachteten Subgruppen.

Hinsichtlich der behandlungsbedingten Symptomatik ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusatznutzen für eine der beiden Therapieoptionen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Ergebnisse für den EQ-5D Fragebogen

Der EQ-5D (VAS)- sowie auch der EQ-5D-Ausgangswert war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Bis zur Woche 24 kam es unter Telaprevir-Behandlung zu einer deutlich stärkeren Verschlechterung der Lebensqualität als unter Simeprevir. Im Anschluss kam es bis Woche 72 unter beiden Behandlungen wieder zu einer Verbesserung der Lebensqualität, die zum Ende der Behandlung gegenüber der Ausgangssituation sogar verbessert war.

Die Veränderung im EQ-5D (VAS) wurde zudem anhand der AUC über den Gesamtverlauf der Studie von 72 Wochen bestimmt. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Simeprevir (MWD [95%-KI]: 141,1 [13,5;268,7]).

Hinsichtlich der AUC des EQ-5D ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Simeprevir (MWD [95%-KI]: 0,7 [-0,8;2,2]).

Ergebnisse für den Work Productivity and Activity Impairment Fragebogen

Im Verlauf beider Therapien zeigte der WPAI zuerst eine Verschlechterung, die sich bis zum Behandlungsende aber wieder dem Ausgangswert näherte.

Die Veränderung im WPAI-Score wurde zudem anhand der AUC über den Gesamtverlauf der Studie von 72 Wochen bestimmt. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Therapien (MWD [95%-KI]: -122,6 [-306,0;60,9]). Es zeigten sich auch hier keine fazitrelevanten Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die betrachteten Subgruppen.

Zu Beginn der Behandlung zeigte sich unter Telaprevir eine deutlich stärkere Verschlechterung der Lebensqualität. Dies deutet darauf hin, dass die Patienten, die mit Simeprevir behandelt werden, eine geringere Belastung durch die Therapie erfahren. Diese geringere Belastung des eigenen Gesundheitszustandes zeigte, gemessen anhand des EQ-5D (VAS), signifikante Unterschiede zugunsten von Simeprevir. Insgesamt zeigt sich bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinsichtlich des EQ-5D (VAS) ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Unerwünschte Ereignisse

Gesamtrate und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie Studienabbrüche

Signifikante Vorteile der Behandlung mit Simeprevir zeigten sich bei Betrachtung der Sicherheit und Verträglichkeit.

Bezüglich der Gesamtrate der UE zeigten sich sowohl nach der 12-wöchigen als auch nach der gesamten Behandlungsphase statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen zugunsten von Simeprevir. Ein UE während der ersten 12 Wochen erlitten unter Simeprevir-Behandlung 91,6% der Patienten (Telaprevir: 96,6%). Während der gesamten Behandlungsphase erlitten 94,7% der mit Simeprevir behandelten Patienten ein UE (Telaprevir: 98,4%) (OR [95%-KI]: nach 12 Wochen 0,38 [0,20;0,74]; über die gesamte Behandlungsdauer 0,28 [0,11;0,72]). Auch für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigte sich sowohl nach 12 Wochen (Simeprevir: 2,1%, Telaprevir: 8,6%; OR [95%-KI]: 0,23 [0,10;0,50]) als auch über die gesamte Behandlungsphase (Simeprevir: 5,8%, Telaprevir: 14,1%; OR [95%-KI]: 0,38 [0,22;0,63]) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Simeprevir. Patienten, die mit Simeprevir behandelt wurden, brachen die Therapie deutlich seltener aufgrund eines UE ab (3,2% nach 12 Wochen, 5,9% während der gesamten Behandlungsphase) als Patienten, die mit Telaprevir behandelt wurden (10,2% während der ersten 12 Wochen, 12,2% während der gesamten Behandlungsphase). Dieser Unterschied war sowohl nach 12 Wochen (OR [95%-KI]: 0,29 [0,15;0,56]) als auch über die gesamte Behandlungsphase (OR [95%-KI]: 0,38 [0,22;0,66]) statistisch signifikant.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Anämie

Ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Simeprevir im Vergleich zur Behandlung mit Telaprevir zeigte sich in Bezug auf Anämie sowohl nach 12 Wochen (Simeprevir: 13,5%, Telaprevir: 37,5%; OR [95%-KI]: 0,26 [0,18;0,37]) als auch nach der gesamten Behandlungsphase (Simeprevir: 26,1%, Telaprevir: 42,2%; OR [95%-KI]: 0,48 [0,36;0,66]).

Psychische Störungen

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Simeprevir und der Behandlung mit Telaprevir nach 12 Wochen (OR [95%-KI]: 0,97 [0,70;1,33]) und nach der gesamten Behandlungsphase (OR [95%-KI]: 0,96 [0,72;1,30]).

Infektionen

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Simeprevir und der Behandlung mit Telaprevir nach 12 Wochen (OR [95%-KI]: 0,85 [0,57;1,26]) und nach der gesamten Behandlungsphase (OR [95%-KI]: 0,81 [0,60;1,11]).

Bilirubinwerte

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Simeprevir und der Behandlung mit Telaprevir nach 12 Wochen (OR [95%-KI]: 1,09 [0,64;1,87]) und nach der gesamten Behandlungsphase (OR [95%-KI]: 0,98 [0,58;1,65]).

Kutane Reaktion

Bei Betrachtung der kutanen Reaktionen zeigte sich wieder ein Vorteil von Simeprevir im Vergleich zu Telaprevir. Eine statistisch signifikant geringere Rate an kutanen Reaktionen zeigte sich sowohl nach 12 Wochen (Simeprevir: 21,4%, Telaprevir: 31,0%; OR [95%-KI]: 0,61 [0,44;0,84]) als auch über die gesamte Behandlungsphase hinweg (Simeprevir: 25,1%, Telaprevir: 34,6%; OR [95%-KI]: 0,63 [0,46;0,86]).

Das signifikant geringere Auftreten von UE (Gesamtrate) stellt eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen dar. Für die Gesamtrate der UE ergibt sich dadurch ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Simeprevir gegenüber Telaprevir. Für das Auftreten von SUE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE zeigt sich eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen. Für diese Endpunkte ergibt sich dadurch ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Simeprevir.

Das Auftreten von Anämie und kutanen Reaktionen ist ein Nachteil der Proteaseinhibitoren der ersten Generation. Daher wurde in den Bewertungen von Telaprevir und Boceprevir den positiven Nutzenaspekten das Schadenspotential durch das signifikant häufigere Auftreten des unerwünschten Ereignisses Anämie gegenübergestellt. Unter der Simeprevir-Behandlung ist das Auftreten von Anämie und kutanen Reaktionen signifikant verringert. Bezüglich Anämie zeigt sich eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen, wodurch sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ergibt. Das signifikant geringere Auftreten kutaner Reaktionen stellt eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen dar. Bezüglich kutaner Reaktionen ergibt sich dadurch ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Für alle anderen UE ergab sich kein Zusatznutzen.

3. Beschreibung des Zusatznutzens für Patienten mit HIV-Koinfektion

Dargestellt werden die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation der Studie TMC435-TiDP16-C212. Diese werden mit Literaturdaten von orientierenden Recherchen verglichen.

SVR12/24

Therapienaive Patienten mit HIV/HCV-Koinfektion

Alle 79,2% der therapienaiven Patienten, die unter Simeprevir-Behandlung eine SVR12 erreichten, erreichten in der Studie TMC435-TiDP16-C212 auch eine SVR24.

Die randomisierte kontrollierte Studie von Rodriguez-Torres et al. an 59 Zentren zum Vergleich zweier Dosierungen der Dual-Therapie bei therapienaiven HCV/HIV-Koinfizierten mit HCV Genotyp 1-Infektion ergab eine SVR-Rate von 19% bzw. 22% (abhängig von der Dosierung von Ribavirin: 800 bzw. 1000/1200 mg/Tag) 24 Wochen nach Ende der

Behandlung. In einer retrospektiven Kohortenstudie mit HIV/HCV-Koinfizierten Patienten erreichten 14 von 59 Patienten (23%) ein SVR24. Der Einfluss einer gleichzeitigen antiretroviralen Therapie auf das Erreichen eines SVR wurde in einer 2010 von Lérias de Almeida publizierten Kohortenstudie an 310 Patienten untersucht. Dabei erreichten 22% der Koinfizierten mit HCV Genotyp 1-Infektion eine SVR24.

Vorbehandelte Patienten (Relapser und Non-Responder) mit HIV/HCV-Koinfektion

Unter den Patienten mit Relapse waren 86,7% 12 Wochen nach Behandlungsende virusfrei. Auch die partiellen und Null-Responder erreichten mit 70,0% bzw. 57,1% hohe Ansprechraten. Alle Relapser mit einer SVR12 erreichten auch eine SVR24. Non-Responder auf eine duale Vortherapie erreichten eine SVR24 in 53,6% (Null-Responder) und 70% (partielle Responder).

Randomisierte kontrollierte Studien zur Re-Therapie von HCV/HIV-Koinfizierten mit Dual-Therapie existieren nicht. Eine Analyse zur Wirksamkeit der Dual-Therapie in vorbehandelten Patienten bietet eine 2013 publizierte systematische Recherche und Meta-Analyse von Basso et al., für die 275 Patienten aus fünf Kohortenstudien ausgewertet wurden. Insgesamt lag die SVR-Rate bei 23,4%. Eine Infektion mit Genotyp 1- oder 4-Infektion war mit einer niedrigeren SVR-Rate assoziiert und lag mit 17,4% etwa ein Drittel unter der Rate für Patienten mit Genotyp 2- oder 3-Infektion. Das Ansprechen von koinfizierten Patienten auf eine Re-Therapie mit Peginterferon und Ribavirin wurde außerdem in einer 2013 von Peribanez-Gonzalez et al. publizierten retrospektiven multizentrischen Studie mit 47 HCV/HIV-Koinfizierten Patienten untersucht, die auf eine vorangegangene Dual-Therapie nicht angesprochen oder einen Relaps erlitten hatten. Am Ende der Behandlung waren 42,6% der Patienten virusfrei. Einen wesentlichen Einfluss zeigte dabei der HCV Genotyp: die Wahrscheinlichkeit einer HCV-Eradikation war auch hier für Patienten mit Genotyp 2 oder 3-Infektion etwa dreimal höher als für Patienten mit einer Genotyp 1 oder 4-Infektion.

Simeprevir ermöglicht durch seine virusspezifische Wirkung eine Steigerung der Heilungsraten in therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit HIV-Koinfektion. Das Erreichen einer SVR ist assoziiert mit einer Reduktion von leberbezogener Morbidität und Mortalität sowie der Gesamtmortalität. Das langanhaltende virologische Ansprechen stellt eine langfristige Freiheit von schweren Symptomen bzw. Folgekomplikationen dar. Für Patienten mit HCV/HIV-Koinfektion zeigen die Ergebnisse daher einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie (Dual-Therapie), der hier allerdings nicht quantifizierbar ist.

Unerwünschte Ereignisse

Gesamtrate und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie Studienabbrüche

Unter Triple-Therapie mit Simeprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin hatten 96,2% der mit HIV-koinfizierten Patienten nach 12 Wochen und 97,2% innerhalb der gesamten Behandlungsphase ein unerwünschtes Ereignis. Davon waren 5,7% (12 Wochen) bzw. 10,4%

(gesamte Behandlungsphase) schwerwiegend. Die Studientherapie wurde von 4,7% der mit HIV-koinfizierten Patienten aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen.

In der randomisierten kontrollierten Studie von Rodriguez-Torres et al. zum Vergleich zweier Dosierungen der Dual-Therapie bei therapienaiven HCV/HIV-Koinfizierten mit HCV Genotyp 1-Infektion hatten 96% bzw. 98% (abhängig von der Dosierung von Ribavirin: 800 bzw. 1000/1200 mg/Tag) der Patienten unerwünschte Ereignisse. Schwere unerwünschte Ereignisse traten bei 16-17% der Patienten auf. 12% der Patienten brachen die Therapie ab. Auch die retrospektive Kohortenstudie von Lérias de Almeida et al. zeigte eine Therapieabbruchrate von 12% unter der Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin. In einer weiteren, 2011 publizierten Analyse von Wagner et al. brachen 10 von 72 Patienten (13,8%) die Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin vorzeitig ab. Diese Ereignisraten liegen deutlich über den Werten bei einer Behandlung mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Anämie

Eine Anämie trat in der Studie TMC435-TiDP16-C212 unter einer Behandlung mit Simeprevir+Peginterferon alfa+Ribavirin bei 20,8% der Patienten mit HIV-Koinfektion innerhalb von 12 Wochen auf. Während der gesamten Behandlungsphase hatten 33% der Patienten eine Anämie.

Die randomisierte kontrollierte Studie von Rodriguez-Torres et al. zeigte ein Auftreten von Anämie bei 24% bzw. 32% der Patienten (abhängig von der Dosierung von Ribavirin: 800 bzw. 1000/1200 mg/Tag). Wesentlich seltener tritt Anämie in einer 2008 von Nunez et al. publizierten multizentrischen, offenen, prospektiven Studie aus Spanien unter einer Behandlung mit Peginterferon in Kombination mit 1000/1200 mg Ribavirin auf. Die hier beobachteten Werte liegen für Anämie bei 13% (Hämoglobin <10 g/dL) und für schwere Anämie bei 3,3% (Hämoglobin <8,5 g/dL). Die unterschiedlichen Werte können auf die verschiedenen Operationalisierungen zurückgeführt werden. Kein Auftreten von Anämie in der Studie TMC435-TiDP16-C212 wurde als schwer eingestuft.

Psychische Störungen

Nach 12 Wochen litten 48,1% der HIV-Koinfizierten Patienten unter psychischen Störungen unter einer Behandlung mit Simeprevir+Peginterferon alfa+Ribavirin. Am Ende der Behandlungsphase waren es 59,4%.

Bei der Analyse von Wagner et al. von 72 Patientendaten in den USA wurden psychische Störungen bei 46% der Patienten unter einer Behandlung mit Peginterferon+Ribavirin nachgewiesen. Die Anzahl der psychischen Störungen war unter beiden Behandlungsoptionen vergleichbar.

Bilirubin

Bilirubin wurde in der Studie TMC435-TiDP16-C212 nicht erhoben.

Infektionen

Eine Infektion erlitten unter einer Behandlung mit Simeprevir+Peginterferon alfa+Ribavirin 34% bzw. 51,9% der HIV-koinfizierten Patienten (nach 12 Wochen bzw. während der gesamten Behandlungsphase). Die hohe Rate der Infektionen könnte jedoch auf die Koinfektion mit HIV zurückzuführen sein.

Kutane Reaktion

16% der HIV-koinfizierten Patienten litten unter einer Behandlung mit Simeprevir+Peginterferon alfa+Ribavirin nach 12 Wochen und 17,9% der Patienten nach der gesamten Behandlungsphase unter kutanen Reaktionen.

Bei der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zeigte sich weder ein Vor- noch ein Nachteil für eine der beiden Behandlungsoptionen. Allerdings war die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie die Anzahl der Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen unter einer Behandlung mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin wesentlich geringer als unter einer dualen Therapie. Bei den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse zeigte sich weder ein Vor- noch ein Nachteil für eine der beiden Behandlungsoptionen, so dass die Dreifachkombination als sichere Alternative zur dualen Therapie gesehen werden kann. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

4. Beschreibung des Zusatznutzens für Patienten mit Genotyp 4-Infektion

Dargestellt werden die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation der Studie RESTORE. Diese werden mit Literaturdaten von orientierenden Recherchen verglichen.

SVR12/24

Insgesamt 65% der Patienten mit Genotyp 4-Infektion waren 12 Wochen nach Ende der Behandlung mit Simeprevir+Peginterferon alfa+Ribavirin virusfrei (SVR12). Die Ergebnisse für die SVR24 liegen noch nicht vor, da die Studie noch laufend ist.

Eine SVR erreichten unter Behandlung mit Dual-Therapie 53,0% der insgesamt 1284 Patienten, die für eine 2014 publizierte Meta-Analyse von Liu et al. auf Basis von 11 Publikationen ausgewertet wurden. Allerdings wurden dabei nur Publikationen berücksichtigt, die den IL28B-Status der Patienten berichteten, so dass die SVR-Rate hier nur teilweise die SVR-Rate der Gesamtpopulation der Genotyp 4-Infizierten widerspiegelt. Den Einfluss epidemiologischer Faktoren auf das virologische Ansprechen von Genotyp 4 Patienten zeigte eine von Roulot et al. 2007 publizierte Studie, in der insgesamt 43,4% der Patienten eine SVR erreichten. Dabei lagen die Raten bei Ägyptern signifikant höher (54,9%)

als bei französischen (40,3%) oder afrikanischen (32,4%) Patienten, die mit Dual-Therapie behandelt wurden.

Therapienaive Patienten mit Genotyp 4-Infektion

82,9% der therapienaiven Patienten waren 12 Wochen nach Ende der Behandlung mit Simeprevir+Peginterferon alfa+Ribavirin virusfrei (SVR12).

Die 2009 von Dahlan et al. publizierte retrospektive Studie, die 82 therapienaive Genotyp 4-Infizierte einschloss, berichtete eine SVR für 59,8% dieser Patienten. In einer von Hasan et. al 2004 publizierten prospektiven Kohortenstudie mit 66 therapienaiven Genotyp 4-Infizierten erreichten 68% eine SVR. Insgesamt 49% der in einer 2012 von De Nicola et al. publizierten Studie untersuchten Genotyp 4-Patienten erreichten unter Dual-Therapie eine SVR. Die Patientenpopulation umfasste 103 therapienaive Patienten. Die Unterschiede im virologischen Ansprechen bei Behandlung mit Dual-Therapie zwischen Genotyp 4-infizierten Schwarzafrikanern und Nicht-Schwarzafrikanern wurden in einer 2013 von Nkuize et al. publizierten retrospektiven multizentrischen Studie an 209 therapienaiven Patienten untersucht. 26,5% der schwarzafrikanischen Patienten erreichten eine SVR, bei Nicht-Schwarzafrikanern lag die Rate bei 53,6%. Zur Verifizierung der aus Studien unter Dual-Therapie erreichten SVR-Raten in der klinischen Praxis wurde eine multizentrische, prospektive Beobachtungsstudie an 198 spanischen Genotyp 4 Patienten durchgeführt, die 2013 von Urquijo et al. veröffentlicht wurde. Eine SVR erreichten 52,7% der Patienten.

Vorbehandelte Patienten (Relapser und Non-Responder) mit Genotyp 4-Infektion

86,4% der Patienten mit Relapse erreichten unter Behandlung mit Simeprevir+Peginterferon alfa+Ribavirin eine SVR12. Von den Partial-Respondern erreichten 60% eine SVR12, von den Null-Respondern 40%.

Genotyp 4-Patienten, die nicht auf eine vorherige Dual-Therapie ansprachen, wurden in nur einer kleinen Studie mit Dual-Therapie mit und ohne Amantidin untersucht. Nur ein Patient (5%) erreichte dabei mit Dual-Therapie eine SVR.

Simeprevir ermöglicht durch seine virusspezifische Wirkung eine Steigerung der Heilungsraten in Patienten mit Genotyp 4-Infektion im Vergleich zur Dual-Therapie. Das Erreichen einer SVR ist assoziiert mit einer Reduktion von leberbezogener Morbidität und Mortalität sowie der Gesamtmortalität. Das langanhaltende virologische Ansprechen stellt eine langfristige Freiheit von schweren Symptomen bzw. Folgekomplikationen dar. Für Patienten mit Genotyp 4-Infektion zeigen die Ergebnisse daher einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie (Dual-Therapie), der hier allerdings aufgrund eines in der Studie nicht angelegten Kontrollarmes nicht quantifizierbar ist.

Unerwünschte Ereignisse

Gesamtrate und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie Studienabbrüche

Ein UE hatten unter Triple-Therapie mit Simeprevir 98,1% der Genotyp 4-Patienten nach 12 Wochen und 100% während der gesamten Behandlungsphase. Davon waren 4,7% (12 Wochen) bzw. 7,5% (gesamte Behandlungsphase) schwer. Die Studie wurde insgesamt von 2,8% der mit Genotyp 4 infizierten Patienten aufgrund eines UE abgebrochen.

In der Studie von Urquijo et al. erlitten 92,4% der Patienten ein UE, 10,1% der UE wurden als schwer eingestuft.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Anämie

Eine Anämie trat bei 9,3% der Patienten mit Genotyp 4-Infektion innerhalb der ersten 12 Wochen auf. Während der gesamten Behandlungsphase hatten 17,8% der Patienten eine Anämie.

Eine Anämie trat in der prospektiven Kohortenstudie von Hasan et al. mit 66 therapie-naiven Genotyp 4-Infizierten bei 30% der Patienten auf (Behandlungsdauer: 48 Wochen). In der Studie von Urquijo et al. zählte Anämie zu den häufigsten SUE (1,01%).

Psychische Störungen

Nach 12 Wochen litten 32,7% der mit Simeprevir behandelten Genotyp 4-infizierten Patienten unter psychischen Störungen. Am Ende der Behandlungsphase waren es 42,1%.

In der Studie von Urquijo et al. wurden unter psychischen Störungen die Ereignisse Angst (8,08%), Depression (8,59%) und Schlaflosigkeit (25,25%) berichtet.

Bilirubin

Sowohl nach den ersten 12 Wochen als auch über die ganze Behandlungsphase zeigten 1,9% der mit Simeprevir behandelten Genotyp 4-Patienten erhöhte Bilirubinwerte.

Infektionen

Eine Infektion erlitten 14,0% bzw. 30,8% der Genotyp 4-Patienten (nach 12 Wochen bzw. während der gesamten Behandlungsphase).

Kutane Reaktion

14% der Genotyp 4-infizierten Patienten litten nach 12 Wochen und 23,4% der Patienten nach der gesamten Behandlungsphase unter kutanen Reaktionen.

Insgesamt zeigte sich sowohl nach 12 Wochen Behandlungsdauer als auch über die gesamte Studiendauer weder eine Über- noch eine Unterlegenheit der Triple-Therapie mit Simeprevir. Da aus der Literatur nur zum Teil entsprechende Vergleichszahlen zur Verfügung stehen, kann keine Aussage über eine Über- oder Unterlegenheit für eine der beiden Therapieoptionen gemacht werden. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

5. Beschreibung des Zusatznutzens für Patienten für die eine Behandlung mit Interferon nicht geeignet oder nicht verträglich ist

Dargestellt werden die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation der Studie COSMOS. In dieser Studie wurden zwei Patientengruppen betrachtet. In die Kohorte 1 wurden Null-Responder ohne fortgeschrittene Leberfibrose (F0-F2), in die Kohorte 2 wurden Null-Responder und therapienaive Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose (F3-F4) eingeschlossen. Im folgenden werden die Ergebnisse dieser Studie beschrieben. Da durch den G-BA keine zVT festgelegt wurde, werden die Ergebnisse zwar dargestellt, die Ableitung eines Zusatznutzens aus diesen Ergebnissen wird allerdings nur hypothetisch vorgenommen.

SVR12/24

Die SVR 12 Rate der Patienten ohne fortgeschrittene Leberfibrose (Kohorte 1) lag bei 96,3% nach einer 12-wöchigen Behandlung und bei 79,2% bei einer 24-wöchigen Behandlung mit Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir und Ribavirin.

Eine SVR24 erreichten 96,3% (Behandlungsdauer 12 Wochen) bzw. 79,2% (Behandlungsdauer 24 Wochen) der Patienten ohne fortgeschrittene Leberzirrhose (Kohorte 1). Die Ergebnisse für die SVR24 bei Kohorte 2 liegen noch nicht vor, da die Studie noch laufend ist.

Unerwünschte Ereignisse

Gesamtrate und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie Studienabbrüche

Die Patienten der Kohorten 1 und 2 wurden bei der Analyse der unerwünschten Ereignisse gemeinsam betrachtet. Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse betrug 93,5 % bzw. 94,4% bei einer Behandlung von 12 bzw. 24 Wochen. Davon war jedoch kein Ereignis nach 12-wöchiger Behandlung und nur 3,7% der Ereignisse nach 24-wöchiger Behandlung schwerwiegend. Bei einer Behandlung mit Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen brach kein Patient die Studie ab. Auch nach 24-wöchiger Behandlung wurde die Studie nur von 2 Patienten (3,7%) abgebrochen.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Anämie

Nach 12-wöchiger Behandlung hatten 13,0% der Patienten eine Anämie. Die Anämie-Rate stieg mit längerer Behandlungsdauer (24 Wochen) auf 29,6%.

Psychische Störungen

Unter Psychischen Störungen leiden 20,4% bzw. 25,9% der Patienten (12 bzw. 24-wöchige Behandlungsdauer).

Infektionen

Eine Infektion konnte bei 24,1 bzw. 38,9% der Patienten (12 bzw. 24-wöchige Behandlungsdauer) festgestellt werden.

Bilirubinwerte

Unter erhöhten Bilirubinwerten litt nur ein Patient (3,2%) bei einer Behandlungsdauer von 12 Wochen. Bei einer Behandlungsdauer von 24 Wochen zeigten 11,1% der Patienten erhöhte Bilirubinwerte.

Kutane Reaktion

Patienten litten zu 20,4% nach einer 12-wöchigen und zu 18,5% nach einer 24-wöchigen Behandlung mit Simeprevir+Sofosbuvir+Ribavirin unter kutanen Reaktionen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

1. Therapienaive Patienten und Patienten mit Relapse

Die Ergebnisse der Zusatznutzenbewertung basieren auf direkten Vergleichen mit der zVT (Dual-Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin) und zeigen mit Evidenzstufe 1b und einer hohen Ergebnissicherheit (niedriges Verzerrungspotential, hohe methodische Qualität), dass die Triple-Therapie mit Simeprevir klinisch relevante Vorteile im Vergleich zur Dual-Therapie bietet. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Fragestellungen der Studiendesigns können die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden. Die Patientenpopulationen sind grundsätzlich vergleichbar. Die Studien PROMISE, PILLAR und QUEST-2 wurden überwiegend in Europa durchgeführt. Das mittlere Alter der Patienten, die Genotypverteilung und der Geschlechteranteil entsprachen den in der Literatur angegebenen epidemiologischen Daten für Hepatitis C-Patienten in Deutschland. Der Anteil der Patienten mit Zirrhose lag in den Studien höher im Vergleich zur Kohortenstudie von Hüppe et al. Es zeigte sich damit eine Verschiebung hinsichtlich der schweren Fälle im Vergleich zur Analyse von Hüppe et al., was darauf zurückzuführen ist, dass die Kohortenstudie auch Patienten enthält, die nicht zwingend behandelt werden müssen. Insgesamt ist von einer hohen Übereinstimmung zwischen Studienpopulation und deutscher Zielpopulation auszugehen.

Tabelle 4-3 stellt die Quantifizierung des Zusatznutzens für therapienaive Patienten und Patienten mit Relaps zusammenfassend für alle betrachteten Endpunkte dar. Durch den virusspezifischen Wirkmechanismus von Simeprevir kann ein schneller Wirkeintritt und damit ein rasches virologisches Ansprechen auf die Behandlung erreicht werden. Gegenüber

der Dual-Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin zeigt die Behandlung mit Simeprevir entscheidende Vorteile für die Patienten, die durch die hier dargestellten Ergebnisse bestätigt werden (Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens für therapienaive Patienten und therapieerfahrene Patienten mit Relapse einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit (Simeprevir als Triple-Therapie in Kombination mit Ribavirin und Interferon alfa gegen Dual-Therapie)

Endpunkt	Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
SVR	Therapienaive ohne Q80K-Polymorphismus	erheblich	Beleg
	Relapser ohne Q80K-Polymorphismus	erheblich	Hinweis
	Therapienaive mit Q80K-Polymorphismus	Kein Zusatznutzen	
	Relapser mit Q80K-Polymorphismus	Kein Zusatznutzen	
Behandlungsbedingte Symptomatik	Therapienaive ohne Q80K-Polymorphismus	gering	Beleg
	Therapienaive mit Q80K-Polymorphismus	Kein Zusatznutzen	
	Relapser mit/ohne Q80K-Polymorphismus	gering	Hinweis
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Therapienaive mit/ohne Q80K-Polymorphismus	gering	Beleg
	Relapser ohne Q80K-Polymorphismus	gering	Hinweis
	Relapser mit Q80K-Polymorphismus	Kein Zusatznutzen	
Unerwünschte Ereignisse*	Therapienaive Patienten mit/ohne Q80K-Polymorphismus	beträchtlich	Beleg
	Relapser mit/ohne Q80K-Polymorphismus	Kein Zusatznutzen	
* Bewertung erfolgte für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund unerwünschten Ereignisse, unerwünscht Ereignisse von besonderem Interesse			

Negative Effekte zeigten sich lediglich für die Bilirubinwerte, wobei es sich um einen vorübergehenden Effekt handelt. Nominell steht hier zwar ein Schaden, aber die Erhöhung der Bilirubinwerte in den Studien war nicht klinisch relevant und hatte keine Folgen oder Konsequenzen für die Patienten. Die Gesamtschau der Daten zeigt, dass Simeprevir für Patienten mit Genotyp 1-Infektion den hohen therapeutischen Bedarf an einer neuen, wirksamen und auch sicheren Behandlung deckt.

Für therapienaive Patienten ohne Q80K-Polymorphismus zeigten sich zusammenfassend hohe Heilungsraten sowie eine Verbesserung von Fatigue und depressiven Symptomen. Für die Gesamtpopulation der therapienaiven Patienten d. h. für alle Patienten unabhängig vom Vorliegen eines Q80K-Polymorphismus ergab sich eine Verbesserung in der Lebensqualität als auch eine Vermeidung von Abbrüchen. Zusätzlich konnten die meisten Patienten die Behandlungszeit auf 24 Wochen verkürzen (>85%). Insbesondere aufgrund der hohen Heilungsrate, die das primäre Therapieziel darstellt, und der Möglichkeit, die nebenwirkungsreiche Dual-Therapie (ein wesentlicher Grund für die niedrigen Behandlungsraten) in den meisten Fällen zu verkürzen ergibt sich in der Gesamtschau für therapienaive Patienten ohne Q80K-Polymorphismus ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen. Für Patienten mit Q80K-Polymorphismus ergibt sich in der Gesamtschau aufgrund der Vermeidung von Abbrüchen und der verbesserten Lebensqualität ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Für Relapser ohne Q80K-Polymorphismus zeigten sich zusammenfassend hohe Heilungsraten sowie eine Verbesserung der Lebensqualität. Fatigue bzw. Depression verbesserten sich zudem in der Gesamtpopulation der Relapser. Zusätzlich konnten die meisten Patienten die Behandlungszeit auf 24 Wochen verkürzen. Die Wahrscheinlichkeit, nach stattgefundenem Relapse durch eine erneute Dual-Therapie eine SVR zu erreichen, ist sehr gering. Eine Triple-Therapie mit Simeprevir stellt im Vergleich zur Dualen-Therapie für diese Patienten eine hoch wirksame Therapieoption mit vergleichbarem Nebenwirkungsprofil dar. In der Gesamtschau ergibt sich dadurch für Patienten ohne Q80K-Polymorphismus ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen. Für Patienten mit Q80K-Polymorphismus ergibt sich in der Gesamtschau aufgrund der verbesserten Symptomatik ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.

2. Patienten mit fehlendem Ansprechen auf Vorthherapie

Die Ergebnisse der Zusatznutzenbewertung basieren auf einem direkten Vergleich von Simeprevir gegen Telaprevir (jeweils in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin) und zeigen mit Evidenzstufe 1b und einer hohen Ergebnissicherheit (niedriges Verzerrungspotential, hohe methodische Qualität), dass die Triple-Therapie mit Simeprevir relevante Vorteile im Vergleich zur Triple-Therapie mit Telaprevir bietet. Durch die verbesserte Pharmakokinetik zeigt die Behandlung mit Simeprevir entscheidende Vorteile für die Behandlung von Non-Respondern. Die Studienergebnisse können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, die Patientenpopulationen sind grundsätzlich vergleichbar.

Tabelle 4-4 stellt die Quantifizierung des Zusatznutzens für Patienten ohne Ansprechen auf eine interferonbasierte Therapie (Non-Responder) zusammenfassend für alle betrachteten Endpunkte dar. Die Therapie mit Simeprevir bietet gegenüber der Behandlung mit Telaprevir folgende deutliche Vorteile

Tabelle 4-4: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens für therapieerfahrene Patienten ohne Ansprechen auf Vorthherapie einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit

(Simeprevir als Triple-Therapie in Kombination mit Ribavirin und Interferon alfa gegen Triple-Therapie mit Telaprevir)

Endpunkt	Therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1 ohne Ansprechen auf Vorthherapie	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
SVR	Gesamtpopulation	Kein Zusatznutzen	
Behandlungsbedingte Symptomatik	Gesamtpopulation	Kein Zusatznutzen	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Gesamtpopulation	gering	Hinweis
Unerwünschte Ereignisse*	Gesamtpopulation	erheblich	Hinweis
* Bewertung erfolgte für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund unerwünschten Ereignisse, unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse			

Die Gesamtschau der Daten zeigt, dass Simeprevir für die schwierig zu behandelnde Patientengruppe der Non-Responder den hohen Bedarf an einer wirksamen und gleichzeitig sicheren und verträglichen Behandlung deckt. Simeprevir stellt damit einen nächsten Schritt in der kontinuierlichen Verbesserung der Therapie der HCV-Infektion dar. Über die Hälfte der hier untersuchten und schwierig zu behandelnden Patientengruppe erreichte eine Ausheilung der HCV-Infektion. Die Behandlung mit Simeprevir war dabei ebenso effizient wie die Behandlung mit Telaprevir. Gleichzeitig traten bei Therapie mit Simeprevir weniger UE und SUE auf, und Patienten brachen unter Simeprevir-Behandlung die Therapie seltener ab. Unter der Therapie mit Telaprevir stellen vermehrt aufgetretene Hautausschläge sowie eine Verstärkung der Anämie eine Herausforderung dar. Für beide UE von besonderem Interesse zeigte sich konstant ein verringertes Auftreten bei Behandlung mit Simeprevir.

Aus der Gesamtschau der Ergebnisse ergibt sich ein Zusatznutzen von Simeprevir gegenüber Telaprevir, der insgesamt als „erheblich“ eingestuft wird. In § 5 Abs. 7 der Verfahrensordnung zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V wird ein „erheblicher“ Zusatznutzen als vorliegend angesehen, wenn eine „nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens“ erreicht wird. Vor allem im Hinblick auf die Vermeidung von Studienabbrüchen, SUE und Anämien lässt sich die Gesamtschau des nachgewiesenen Zusatznutzens als große Verbesserung der bisher vorliegenden therapeutischen Optionen in der Zielpopulation bewerten.

Therapieadhärenz ist ein Faktor, der den Erfolg einer HCV-Therapie beeinflusst. Eine hohe Adhärenz geht mit einer größeren Wahrscheinlichkeit für ein virologisches Ansprechen einher, eine niedrige oft mit einem Therapieversagen. Ein Zusammenhang zwischen Therapieabbrüchen und verringerter Tablettenlast wurde in einer aktuellen Studie mit zwei Ribavirin-Formulierungen untersucht. Die Gruppe mit geringerer Tablettenlast zeigte eine geringere Abbruchrate der Therapie sowie eine höhere Therapieadhärenz. Ein vereinfachtes

Dosierungsschema wie mit Simeprevir (1 x täglich) kann das Behandlungsziel „Ausheilung einer Virusinfektion“ zusätzlich unterstützen.

3. Patienten mit HIV-Koinfektion

Die Ergebnisse der Studie TMC435-TiDP16-C212 wurden mit Daten zur Dual-Therapie aus einer orientierenden Literaturrecherche verglichen, um die Ergebnisse zumindest qualitativ einordnen zu können. Aufgrund der unterschiedlichen Therapieschemata wird in Studien zur Triple-Therapie eine SVR12 berichtet, in der Literatur zur Dual-Therapie wird eine SVR häufig zu einem späteren Zeitpunkt erhoben. Neben den Patientencharakteristika beeinflussen auch unterschiedliche Methoden (Verwendung unterschiedlicher Scores zur Bestimmung von Fibrose und Zirrhose, verschiedene Detektionsschwellen bei Bestimmung der viralen RNA) die Vergleichbarkeit der Ergebnisse.

Die entscheidenden Vorteile von Simeprevir, die aus der virusspezifischen Wirkung des Proteaseinhibitors resultieren, sind aufgrund der hohen Heilungsrate für therapienaive und therapieerfahrene Patienten sowie für Patienten mit dem schwierig zu behandelndem Genotyp 1 trotzdem deutlich ausgeprägt. Die verbesserte Wirksamkeit bei vergleichbarer Sicherheit zeigt einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Simeprevir gegenüber der aktuellen Standard-Therapie, der hier nicht quantifizierbar ist. Tabelle 4-5 stellt den Zusatznutzen für Patienten mit HIV-Koinfektion zusammenfassend für alle betrachteten Endpunkte dar.

Tabelle 4-5: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens für therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit HIV-Koinfektion (Simeprevir als Triple-Therapie in Kombination mit Ribavirin und Interferon alfa gegen Dual-Therapie)

Endpunkt	Therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1 und HIV-Koinfektion	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
SVR	Gesamtpopulation	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt
Unerwünschte Ereignisse*	Gesamtpopulation	kein Zusatznutzen	
* Bewertung erfolgte für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund unerwünschten Ereignisse, unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			

Therapieadhärenz ist ein Faktor, der den Erfolg einer HCV-Therapie beeinflusst. Die Adhärenz bei HCV/HIV-koinfizierten Patienten ist stark assoziiert mit dem Erreichen einer SVR. Die Komplexität einer HCV-Therapie sowie die Nebenwirkungen sind Faktoren, die sich bei HCV/HIV-Koinfizierten negativ auf die Therapieadhärenz. Das vereinfachte Dosierungsschema von Simeprevir (1 x täglich) kann das Behandlungsziel „Ausheilung einer Virusinfektion“ zusätzlich unterstützen.

4. Patienten mit Genotyp 4-Infektion

Die im Dossier dargestellten Ergebnisse der Studie HPC3011 wurden mit Literaturdaten einer orientierenden Recherche verglichen, um eine qualitative Einschätzung der Wirksamkeit von Simeprevir für Genotyp 4-Patienten im Vergleich zur Dual-Therapie zu ermöglichen. Daten zum Ansprechen von Genotyp 4-Patienten liegen nur begrenzt vor. Da die Prävalenz des HCV Genotyps 4 in Europa und den USA bisher geringer ist als beispielsweise die des Genotyps 1, ist diese Patientenpopulationen in großen multizentrischen Studien oft unterrepräsentiert.

Trotz des aktuellen Fortschritts in der HCV-Therapie besteht für Patienten mit Genotyp 4-Infektion, besonders für diejenigen, die auf Dual-Therapie versagt haben, noch immer ein hoher therapeutischer Bedarf. Telaprevir und Boceprevir sind nicht zur Behandlung von Genotyp 4-Patienten zugelassen, damit steht diesen Patienten bisher nur das aktuell zugelassene Sofosbuvir zur Verfügung. Tabelle 4-6 stellt den Zusatznutzens für Patienten mit Genotyp 4-Infektion zusammenfassend für alle betrachteten Endpunkte dar.

Simeprevir ermöglicht durch seine virusspezifische Wirkung eine Steigerung der Heilungsraten in therapienaiven und -erfahrenen Patienten mit Genotyp 4-Infektion. Den therapienaiven Patienten, die unter Dual-Therapie bisher nicht heilbar waren, wird durch Simeprevir eine Heilung ermöglicht. Auch für mit Dual-Therapie vorbehandelte Patienten (Relapser oder Non-Responder) mit Genotyp 4-Infektion, für die die Wahrscheinlichkeit, eine SVR zu erfahren, besonders gering ist, stellt Simeprevir eine wirksame Therapieoption mit hoher Heilungsrate dar. Für Patienten mit Genotyp 4-Infektion zeigen die Ergebnisse daher einen Zusatznutzen im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie (Dual-Therapie), der hier allerdings nicht quantifizierbar ist.

Tabelle 4-6: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens für therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 4-Infektion (Simeprevir als Triple-Therapie in Kombination mit Ribavirin und Interferon alfa gegen Dual-Therapie)

Endpunkt	Therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 4	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
SVR	Gesamtpopulation	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt
Unerwünschte Ereignisse*	Gesamtpopulation	Kein Zusatznutzen	
* Bewertung erfolgte für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund unerwünschten Ereignisse, unerwünscht Ereignisse von besonderem Interesse			

5. Patienten für die einer Behandlung mit Interferon nicht geeignet ist oder nicht verträglich ist

Für Patienten mit chronischer HCV-Infektion und einer Interferon-Unverträglichkeit und/oder Kontraindikation bestanden bisher keine Behandlungsmöglichkeiten. Erst mit der Zulassung

von Sofosbuvir wurde eine Therapieoption für einen Teil dieser Patientengruppe ermöglicht. Sofosbuvir kann als Ersttherapie oder bei Patienten mit Leberzirrhose oder Re-Therapie nach Non-Response auf Peginterferon alfa und Ribavirin eingesetzt werden. Die SVR-Raten bei einer Dual-Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin bei einer Ersttherapie liegen bei 50-80%. Bei Patienten mit Leberzirrhose oder Re-Therapie nach Non-Response auf Peginterferon alfa und Ribavirin liegen die SVR-Raten deutlich niedriger (10-60%). Nach Versagen von Interferon in Kombination mit Ribavirin besteht keine Interferon-freie Therapiemöglichkeit. Durch die Behandlung mit Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir und Ribavirin besteht nun eine weitere Behandlungsoption für die gesamte betrachtete Patientenpopulation.

Laut den aktuellen Empfehlungen für eine Therapie von HCV wird auf die Möglichkeit einer Therapie in Kombination mit Simeprevir explizit hingewiesen, da die SVR-Raten deutlich höher liegen als bei einer dualen Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin.

Für diese Therapiesituation wurde keine zVT durch den G-BA festgelegt. Da es für diese Patienten bisher keine Therapieoption gab, kann aktuell nur gegen eine Nicht-Behandlung verglichen werden bzw. besteht lediglich die theoretische Möglichkeit einer Spontanheilung.

Eine Spontanheilung bei chronischer HCV-Infektion kommt selten. In einer japanischen Gesundheitserhebung konnten Spontanheilungsraten von 0,5% / Person / Jahr detektiert werden. Die Gesundheitserhebung umfasste 435 Patienten mit chronischer HCV, davon erreichten im Jahr 1991 bis 1995 16 Patienten (3,7%) eine Virusfreiheit. Keiner der geheilten Patienten litt unter einer chronischen Lebererkrankung. Ähnliche Spontanheilungsraten wurden in einer prospektiven Studie in Alaska detektiert. Hier erreichten 5 Patienten (3,5%) von 139 untersuchten Patienten eine Virusfreiheit.

Vergleicht man dieses Daten mit den SVR-Raten der COSMOS Studie (SVR12/24 von 92,6% bis 96,3% bei 12-wöchiger und 79,2% bis 93,3% bei 24-wöchiger Behandlung) würde sich ein Zusatznutzen zeigen, der als erheblich angesehen werden kann.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Die Hepatitis C ist eine übertragbare Infektionskrankheit der Leber, die durch das Hepatitis C-Virus (HCV) ausgelöst wird. Bei etwa 80% der HCV-Infizierten kommt es zu einem chronischen Verlauf der Erkrankung, was zu Leberschädigungen unterschiedlichen Ausmaßes sowie zu extrahepatischen Manifestationen führen kann.

Wissenschaftliche Fragestellung

Fragestellungen:

1. Ist für Simeprevir (Olysio®) in Kombination mit anderen Arzneimitteln bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotyp 1-Infektion), in der Teilpopulation der therapienaiven Patienten und Patienten mit Relapse, ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dual-Therapie: Peginterferon alfa in Kombination mit Ribavirin) nachweisbar?
2. Ist für Simeprevir (Olysio®) in Kombination mit anderen Arzneimitteln bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotyp 1-Infektion), in der Teilpopulation der Patienten mit fehlendem Ansprechen auf eine Vortherapie (Non-Responder), ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der

vom G-BA festgelegten zweiten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Triple-Therapie: Peginterferon alfa in Kombination mit Ribavirin und einem Proteaseinhibitor) nachweisbar?

3. Ist für Simeprevir (Olysio®) in Kombination mit anderen Arzneimitteln bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotyp 1-Infektion) und mit HIV-Koinfektion, die therapienaiv oder therapieerfahren sind, ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dual-Therapie: Peginterferon alfa in Kombination mit Ribavirin) nachweisbar?
4. Ist für Simeprevir (Olysio®) in Kombination mit anderen Arzneimitteln bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotyp 4-Infektion), die therapienaiv oder therapieerfahren sind, ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dual-Therapie: Peginterferon alfa in Kombination mit Ribavirin) nachweisbar?

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung ist für die oben genannten Fragestellungen nur die Triple-Therapie aus Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin relevant. Eine Monotherapie mit Simeprevir ist nicht zugelassen.

Gemäß der Fachinformation kann Simeprevir darüber hinaus auch in Kombination mit Sofosbuvir (interferonfreie Therapieoption) gegeben werden. Dabei handelt es sich um Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotyp 1- oder Genotyp 4-Infektion), die therapienaiv oder therapieerfahren sind und für die eine Behandlung mit Interferon nicht geeignet ist oder nicht vertragen wird. Zudem muss ein dringender Behandlungsbedarf bestehen. Vorhandene Evidenz für diese Therapiesituation soll ergänzend zu den oben genannten Fragestellungen dargestellt werden. Aufgrund der Tatsache, dass der G-BA für diese Patientenpopulation keine eigenständige zVT festgelegt hat, werden die Ergebnisse zwar dargestellt, die Ableitung eines Zusatznutzens aus diesen Ergebnissen wird allerdings nur hypothetisch vorgenommen.

Patientenpopulation

Die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels umfasst erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit chronischer Hepatitis C-Infektion. Diese Population umfasst somit folgende Patientengruppen:

- Therapienaive Patienten (noch keine Behandlung der Hepatitis C-Infektion)
- Therapieerfahrene Patienten (vorherige Behandlung mit pegyliertem oder nicht-pegyliertem Interferon alfa mit oder ohne Ribavirin). Entsprechend der deutschen S3- bzw. der Leitlinie der European Association for the study of the liver (EASL) (Sarrazin et al., 2010; European Association for the Study of the Liver, 2011) lassen sich bei therapieerfahrenen Patienten zwei Kategorien unterscheiden:
 - Relapser: Patienten mit einem virologischen Relapse auf eine Vortherapie (d. h. fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut mit einem sensitiven Assay zum Therapieende gefolgt von einem positiven HCV-RNA-Befund nach Therapieende) (Sarrazin et al., 2010)
 - Non-Responder: Patienten mit fehlendem Ansprechen auf eine Vortherapie (d. h. Abfall der HCV-RNA um weniger als 2 log₁₀-Stufen bis Woche 12 [Nullresponder] oder Abfall der HCV-RNA um mehr als 2 log₁₀-Stufen aber persistierende Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut bis nach Therapieende [partielle Responder]) (Sarrazin et al., 2010)

Für alle Patientengruppen gilt, dass Simeprevir, unabhängig vom Vorliegen einer Zirrhose oder HIV-Koinfektion, bei allen Patienten mit einer Genotyp 1- oder einer Genotyp 4-Infektion verabreicht werden kann.

Die interferonfreie Therapie Simeprevir+Sofosbuvir+/-Ribavirin kommt nur für Patienten mit oder ohne Zirrhose, für die die Behandlung mit Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen, in Frage. Zudem muss ein dringender Behandlungsbedarf bestehen.

Intervention

Das zu bewertende Arzneimittel ist Simeprevir, eine Hartkapsel mit dem Wirkstoff Simeprevir. Simeprevir ist ein spezifischer Inhibitor der HCV-NS3/4A-Serinprotease und hemmt damit direkt die Virusreplikation. Es ist in Kombination mit anderen gegen das Hepatitis C Virus gerichteten Arzneimitteln anzuwenden. Die Einnahme erfolgt einmal täglich mit der in Deutschland zugelassenen Dosierung von 150 mg.

Simeprevir+Peginterferon alfa+Ribavirin

Die Behandlungsdauer mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin (Triple-Therapie) beträgt für alle Patienten 12 Wochen.

Die Gesamtbehandlungsdauer für behandlungsnaive Patienten sowie Patienten mit Relapse beträgt 24 Wochen (12 Wochen Triple-Therapie gefolgt von 12 Wochen Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin alleine). Für Non-Responder (partielle Responder und Null-

Responder) beträgt die Behandlungsdauer insgesamt 48 Wochen (siehe Abschnitt 4.2.2). Die Behandlungsdauer ist dabei unabhängig vom Vorliegen einer Zirrhose.

Behandlungsnaive Patienten und Patienten mit Relapse, bei denen sowohl eine Zirrhose als auch eine HIV-Koinfektion vorliegen müssen ebenfalls über 48 Wochen behandelt werden (12 Wochen Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin gefolgt von 36 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin alleine).

Simeprevir+Sofosbuvir+/-Ribavirin

Für die Kombinationsbehandlung von Simeprevir mit Sofosbuvir (nur für Patienten für die eine Behandlung mit Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen) gilt gemäß Fachinformation eine Gesamtbehandlungsdauer von 12 Wochen. Eine längere Behandlungsdauer von bis zu 24 Wochen kann im Einzelfall in Betracht gezogen werden.

Vergleichstherapie

Simeprevir+Peginterferon alfa+Ribavirin

Die Wahl der Vergleichstherapie richtet sich hier nach den Vorgaben des G-BA anhand des Beratungsgesprächs vom 18.07.2013 und einer Ergänzung hierzu vom 07.01.2014 (siehe Abschnitt 4.2.2) (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014a).

Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wird für therapienaive Patienten und vorbehandelte Patienten mit Relapse mit Genotyp 1-Infektion Peginterferon alfa in Kombination mit körpergewichtsabhängig dosiertem Ribavirin als zVT gewählt (Dual-Therapie; Begründung siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2). Peginterferon alfa ist in zwei Formen verfügbar: Peginterferon alfa 2a und alfa 2b, die beide als relevant anzusehen sind.

Für die Gruppe der Non-Responder mit Genotyp 1-Infektion wählt Janssen-Cilag GmbH die Kombinationsbehandlung mit einem anderen Proteaseinhibitor in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin (Triple-Therapie) als zVT (Begründung siehe Abschnitt 4.2.2 sowie Modul 3A, Abschnitt 3.1.2).

Für therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 4-Infektion als auch für Patienten mit HIV-Koinfektion ist die Dual-Therapie als zVT anzusehen.

Simeprevir+Sofosbuvir+/-Ribavirin

Für diese Therapiesituation wurde keine zVT festgelegt (siehe Abschnitt 4.2.2 und Modul 3A, Abschnitt 3.1.2) (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014b).

Patientenrelevante Endpunkte

Die im Rahmen dieser Nutzenbewertung betrachteten Endpunkte stellen in der Indikation HCV etablierte patientenrelevante Endpunkte dar und ermöglichen eine Beurteilung

patientenrelevanter Therapieziele. Mindestens einer der in Abschnitt 4.2.2 genannten patientenrelevanten Endpunkte muss berichtet werden. Eine ausführliche Begründung für die Wahl der patientenrelevanten Endpunkte findet sich im Abschnitt 4.2.5.2.

Studientypen

Da RCT für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse liefern und mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind, soll die Bewertung des Nutzens und des Zusatznutzens von Simeprevir bevorzugt auf den Daten aus RCT basieren. Liegt für eine der oben genannten Fragestellungen keine Evidenz aus RCT vor, so kann in diesem Fall auf Studien niedrigerer Evidenzstufen zurückgegriffen werden.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu charakterisieren, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß 4.2.1 geeignet sind.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien in die Nutzenbewertung werden wie folgt definiert und begründet:

Population

Die Kriterien hinsichtlich Population und Behandlung richten sich nach der durch die Zulassung festgelegten Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels Simeprevir in Kombination mit anderen Arzneimitteln: Behandlung von chronischer Hepatitis C bei erwachsenen Patienten.

Wie bereits in Abschnitt 4.2.1 erläutert, ist für die hier vorliegende Nutzenbewertung nur die Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin (Triple-Therapie) und die Kombinationstherapie mit Sofosbuvir relevant. Letzteres gilt nur für Patienten, für die eine

Behandlung mit Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen und gleichzeitig ein dringender Behandlungsbedarf besteht.

Simeprevir kann sowohl bei therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten, unabhängig vom Vorliegen einer Zirrhose, mit einer Genotyp 1- als auch mit einer Genotyp 4-Infektion verabreicht werden. Patienten, die mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelt werden, können zudem HIV-koinfiziert sein.

Intervention

Behandlung mit Simeprevir in der zugelassenen Wirkstärke (einmal täglich 150 mg) als Triple-Therapie in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin.

Die Behandlungsdauer mit Simeprevir (Triple-Therapie) beträgt für alle Patienten 12 Wochen.

- Therapienaive Patienten und vorherige Relapser erhalten nach Abschluss der 12-wöchigen Triple-Therapie weitere 12 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin (Gesamtbehandlungsdauer: 24 Wochen).
- Vorherige Non-Responder (inklusive Teil- und Null-Responder) erhalten nach Abschluss der 12-wöchigen Triple-Therapie weitere 36 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin (Gesamtbehandlungsdauer: 48 Wochen).

Für die Kombinationsbehandlung von Simeprevir mit Sofosbuvir (mit oder ohne Ribavirin) gilt gemäß Fachinformation eine Gesamtbehandlungsdauer von 12 Wochen. Eine längere Behandlungsdauer von bis zu 24 Wochen kann im Einzelfall in Betracht gezogen werden.

Die Behandlungsdauer ist dabei unabhängig vom Vorliegen einer Zirrhose.

Vergleichstherapie

Simeprevir+Peginterferon alfa+Ribavirin

Die vom G-BA im Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2013-B-032) am 18.07.2013 festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1 und 4 mit kompensierter Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose), die therapienaiv oder erfolglos mit Interferon alfa allein oder mit Ribavirin vorbehandelt sind, ist die duale Therapie (Kombination aus Peginterferon alfa und Ribavirin, im Folgenden immer als Dual-Therapie bezeichnet) (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013).

Im Nachgang zum Beratungsgespräch ergänzte der G-BA die Formulierung zur zVT um die Option, auch die Triple-Therapie (Kombination aus Telaprevir oder Boceprevir mit Peginterferon alfa und Ribavirin) als zVT für Patienten mit Genotyp 1-Infektion zu wählen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014a).

Für die Gruppe der therapienaiven Patienten und Patienten mit Relapse mit Genotyp 1-Infektion wählt Janssen-Cilag GmbH die Dual-Therapie als zVT. Trotz der Vorteile der neu

zugelassenen, direkt antiviralen Substanzen kann gemäß der aktuellen Expertenempfehlung auch weiterhin primär eine alleinige Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin erwogen werden (Sarrazin et al., 2010).

Während bei Patienten mit Relapse auf eine Mono- oder Dual-Therapie prinzipiell eine Indikation zur Re-Therapie besteht, sollte bei Patienten, die auf eine adäquat dosierte und lege artis durchgeführte Standardtherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin nicht angesprochen haben (Non-Response) entsprechend S3-Leitlinie nur in Ausnahmefällen eine Re-Therapie erfolgen (Sarrazin et al., 2010).

Für die Gruppe der Non-Responder mit Genotyp 1-Infektion wählt Janssen-Cilag GmbH daher die Kombinationsbehandlung aus einem anderen Proteaseinhibitor mit Peginterferon alfa und Ribavirin als geeignete Vergleichstherapie (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1.2).

Für therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit Genotyp 4-Infektion als auch für Patienten mit HIV-Koinfektion ist die Dual-Therapie als zVT anzusehen.

Simeprevir+Sofosbuvir+/-Ribavirin

Für Patienten, für die eine Behandlung mit Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen, erfolgte durch den G-BA keine Festlegung einer zVT.

Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens gegenüber Peginterferon alfa in Kombination mit Ribavirin erfolgt auf Grundlage der für Hepatitis C etablierten patientenrelevanten Endpunkte. Patientenrelevanz und Validität der nachfolgend genannten Endpunkte werden in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich dargestellt. Patientenrelevante Endpunkte in der Indikation chronische Hepatitis C sind:

- Nachhaltiges virologisches Ansprechen (Sustained virological response / SVR in Form von SVR12 und SVR24)
- Behandlungsbedingte Symptomatik
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse
- Mortalität

Studientyp

Da RCT für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse liefern und mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind, soll die Bewertung des Nutzens und des Zusatznutzens von Simeprevir bevorzugt auf den Daten aus RCT basieren. Liegt für eine der oben genannten Fragestellungen keine Evidenz aus RCT vor, so kann in diesem Fall auf Studien niedrigerer Evidenzstufen zurückgegriffen werden.

Studiendauer

Hinsichtlich der Behandlungsdauer werden Studien mit Dauer von mindestens 24 Wochen und einer Behandlungsdauer mit Simeprevir von mindestens 12 Wochen eingeschlossen, um einen Effekt auf patientenrelevante Endpunkte nachweisen zu können. Der Mindestzeitraum von 12 Wochen wird entsprechend der Therapiedauer mit Simeprevir gewählt. Unabhängig vom Ansprechen erhalten alle Patienten 12 Wochen Simeprevir. Die kürzeste mögliche Therapiedauer beträgt damit 24 Wochen (12 Wochen Simeprevir, im Anschluss 12 Wochen Peginterferon alfa und Ribavirin) (Janssen-Cilag International NV, 2014).

Für die Kombinationsbehandlung von Simeprevir mit Sofosbuvir (mit oder ohne Ribavirin) gilt eine Therapiedauer von 12 Wochen, im Einzelfall kann die Behandlung auf 24 Wochen verlängert werden.

Publikationstyp

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

Tabelle 4-7 Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

	Kategorie	Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)	
E1	Population	Therapienaive oder therapieerfahrene erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C vom Genotyp 1 oder 4 mit oder ohne HIV-Koinfektion ¹ bzw. Zirrhose.	A1
E2	Intervention	Simeprevir 150 mg 1x täglich in Kombination mit • Peginterferon alfa und Ribavirin • Sofosbuvir+/-Ribavirin²	A2
E3	Vergleichstherapie	Für die Behandlung mit Simeprevir+Peginterferon alfa+Ribavirin gilt: • Dual-Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin³ • Triple-Therapie⁴ (Boceprevir oder Telaprevir mit Peginterferon alfa und Ribavirin)	A3
E4	Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: • Sustained Virologic Response (SVR12, SVR24) • Behandlungsbedingte Symptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse • Mortalität	A4
E5	Studientypen	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT) ⁵	A5
E6	Studiendauer ⁶	Für die Behandlung mit Simeprevir+Peginterferon alfa+Ribavirin gilt: • Für therapienaive Patienten und Relapser 24 Wochen • Für Non-Responder 48 Wochen Therapiedauer der Simeprevir-Einnahme muss dabei mind. 12 Wochen betragen Für die Behandlung mit Simeprevir+Sofosbuvir+/-Ribavirin gilt: • Für alle Patienten 12 Wochen (im Einzelfall 24 Wochen möglich)	A6
E7	Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag) verfügbar, das für die Nutzenbewertung relevante Primärdaten enthält	A7

¹ Nur für Patienten, die mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin behandelt werden

² Nur für Patienten für die eine Behandlung mit Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen und bei denen eine Behandlung dringend ist. Vorhandene Daten für diese Therapiesituation sollen dargestellt werden, ein Zusatznutzen soll jedoch (aufgrund der Nichtfestlegung einer zVT) nicht beansprucht werden.

³ Gilt lediglich für die Teilpopulationen der therapienaiven Patienten und Relapser mit Genotyp 1-Infektion oder Patienten mit Genotyp 4-Infektion

⁴ Gilt lediglich für die Teilpopulation der Non-Responder mit Genotyp 1-Infektion

⁵ Liegt für eine der genannten Fragestellungen keine Evidenz aus RCT vor, so kann auf Studien niedrigerer Evidenzstufen zurückgegriffen werden

⁶ Die Angaben beziehen sich auf die Therapiedauer

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliographische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel wird in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequentielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wird. Bei allen Recherchen werden nur Humanstudien berücksichtigt. Es wurde weder eine Sprach- noch eine Jahreseinschränkung vorgenommen.

Mithilfe von aktuell validierten Filtern wird eine Einschränkung auf RCT vorgenommen. Für die Suche wird die Plattform OVID verwendet.

Sollte für eine der in Abschnitt 4.2.1 genannte Fragestellungen keine RCT vorliegen, so wird eine erneute Recherche (wie oben beschrieben) durchgeführt. Auf die Verwendung des RCT-Filters wird hierbei dann verzichtet.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben. Details zur Suchstrategie sind in Anhang 4-A zu finden.

Falls direkt vergleichende Studien gegen die zVT vorliegen, wird auf eine Recherche zur Durchführung von indirekten Vergleichen verzichtet.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>)

sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten mit dem zu bewertenden Arzneimittel Simeprevir für die Zusatznutzenbewertung berücksichtigt werden, wird eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien in den gängigen medizinischen Studienregistern clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu, PharmNet.Bund sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt.

Das Datum der Suche sowie die einzelnen Suchstrategien für jede Datenbankabfrage sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die anhand der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 definierten Rechschritte identifizierten Studien werden von zwei unabhängigen Personen selektiert. Selektion relevanter Studien erfolgt nach Titel und Abstract bzw. nach Registereintrag gemäß der in Abschnitt 4.2.3.4 prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien. Diskrepanzen werden durch Diskussion aufgelöst. Die Selektion anhand der einzelnen relevanten Endpunkte findet auf Volltextbasis statt.

Auf Basis aller verfügbaren Informationen aus Titel und Abstract bzw. aus dem Studienregistereintrag und eventuell darin hinterlegten Dokumenten werden Studien bei

Erfüllung aller Kriterien als relevant eingestuft oder bei Nichterfüllung eines oder mehrerer Kriterien begründet ausgeschlossen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die für die Fragestellung relevanten Studien werden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt entsprechend der Vorgaben der Dossievorlage. Basis der Bewertung sind Informationen aus klinischen Studienberichten (falls vorhanden) oder aus Volltextpublikationen der jeweiligen klinischen Studien.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte werden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wird jeder Endpunkt und gegebenenfalls jede Operationalisierung getrennt betrachtet. Entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 20. Januar 2011 werden dabei folgende Aspekte bewertet:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
- Sonstige Aspekte (zum Beispiel intransparenter Patientenfluss)

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
- Sonstige Aspekte (zum Beispiel Behandlung fehlender Werte und Drop-outs)

Die Bewertungen des Verzerrungspotentials der Einzelstudien werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. 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.

Abschließend wird unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotential wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung liegt vor, falls sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Bewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotentials für jede Studie und jeden Endpunkt (bzw. jede Operationalisierung) richtet sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgt ausschließlich für RCT.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien werden in Abschnitt 4.3.1 und den zugehörigen Anhängen entsprechend der geforderten Vorgehensweise in den

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

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

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

vorgegebenen Tabellen dargestellt. Die Anforderungen des CONSORT-Statements werden insoweit erfüllt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Für jede der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wird die untersuchte Studienpopulation charakterisiert. Hierfür werden die Studienpopulationen der Einzelstudien sowohl hinsichtlich ihrer demographischen Zusammensetzung als auch hinsichtlich ihrer Krankheitsschwere beschrieben. Demographische Charakteristika umfassen das Alter, Geschlecht, und die ethnische Zugehörigkeit der Patienten. Als Prädiktoren für einen Therapieerfolg einer antiviralen Therapie gelten HCV-Genotyp, der Q80K-Polymorphismus zu Studienbeginn, der Interleukin 28b (IL28B)-Mutationsstatus, Viruslast sowie die Schwere der Erkrankung anhand des Fibrosestatus.

Die Untersuchung der Patientencharakteristika Alter, Geschlecht und Herkunft ist Standard in klinischen Studien und wird auch vom IQWiG in seinem Methodenpapier 4.1 gefordert (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2013).

Verschiedene Virusfaktoren beeinflussen das Ansprechen auf die antivirale Therapie. Eine Infektion mit HCV-Genotyp 1 ist ein ungünstiger prädiktiver Faktor für ein dauerhaftes Ansprechen auf eine Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin (Sarrazin et al., 2010).

Ein Einfluss auf das Ansprechen auf die Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin konnte für einen Genpolymorphismus im Bereich des Gens für IL28B gezeigt werden. Dieser Genpolymorphismus tritt in verschiedenen Ethnien mit unterschiedlicher Häufigkeit auf und ist daher für einen Teil der Unterschiede in den Ansprechraten zwischen verschiedenen Populationen verantwortlich (Ge et al., 2009).

Eine HIV-Koinfektion wird mit einem ungünstigen Verlauf der Erkrankung assoziiert, sie kann das Risiko für die Progression von der chronischen Infektion zur Zirrhose erhöhen (Sarrazin et al., 2010).

Ein weiteres Patientencharakteristikum stellt die Schwere der Erkrankung dar. Die Krankheitsschwere wird anhand der Parameter Fibrose-Stadium (F0-F2, F3-F4) operationalisiert. Der Verlauf der chronischen Hepatitis C wird durch die histologische Inflammation sowie die Progression der Leberfibrose bestimmt (Wedemeyer et al., 2012). Eine hohe Viruslast vor Therapiebeginn ist ein ungünstiger prädiktiver Faktor für ein dauerhaftes Ansprechen auf eine Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin (Sarrazin et al., 2010).

Stetige Variablen werden anhand des Mittelwertes und der Standardabweichung beschrieben, kategoriale Merkmale anhand der beobachteten Häufigkeiten bzw. Anteile.

Die Ergebnisse der Einzelstudien werden hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte berichtet und gegenübergestellt. Als patientenrelevant wurden folgende Endpunkte betrachtet:

- Nachhaltiges virologisches Ansprechen (Sustained virological response / SVR in Form von SVR12 und SVR24)
- Behandlungsbedingte Symptomatik
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse
- Mortalität

Die Ergebnisse der in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkte werden entsprechend der vorliegenden Operationalisierung gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Hierbei werden die in den Studienberichten dargestellten Maßzahlen, wie z. B. adjustierte Mittelwerte mit Standardfehler und entsprechende Mittelwertdifferenzen (MWD) berichtet. Zusätzlich dazu werden für dichotome Zielvariablen die absoluten und relativen Anteile und die Effektmaße Odds Ratio (OR), Relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) berechnet. Im Fall, dass in einem Behandlungsarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzelle), wird für die Berechnung des OR eine Korrektur vorgenommen und 0,5 als fester Wert zu allen Zellen der Studienresultate hinzuaddiert. Alle Effektmaße werden mit den jeweiligen Intervallschätzern angegeben.

Patientenrelevanz und Validität der betrachteten Endpunkte

SVR12 und SVR24

Das primäre Ziel der Hepatitis C Behandlung ist die Eliminierung des Virus aus dem Körper betroffener Patienten und damit verbunden die Senkung der HCV-bedingten Morbidität und Mortalität (Sarrazin et al., 2010). Als Nachweis der HCV-Eradikation dient die dauerhaft fehlende Detektion der HCV-RNA im Blut 12 bzw. 24 Wochen nach Therapieende (Sustained Virological Response, SVR). Eine Vielzahl an Studien deutet darauf hin, dass das

Erreichen einer SVR mit der Ausheilung der Virusinfektion gleichzusetzen ist. Bei Vergleichen zwischen Populationen mit SVR und ohne SVR in Langzeitstudien zeigten sich deutliche und signifikante Unterschiede in der Mortalität und Morbidität.

In einer großen Studie mit 12.166 HCV-infizierten Patienten in den USA war nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von etwa 3,8 Jahren die Gesamtmortalitätsrate in Patienten, die nach antiviraler Therapie eine SVR erreichten, signifikant reduziert im Vergleich zu Patienten ohne SVR (Backus et al., 2011). Diese Ergebnisse konnten in weiteren Studien mit längeren Nachbeobachtungszeiten bestätigt werden (Maruoka et al., 2012; van der Meer et al., 2012; Singal et al., 2013). Daten einer großen Kohortenstudie zeigten, dass Patienten mit SVR bis zu 20 Jahre HCV-RNA-negativ bleiben und eine sehr niedrige Mortalitätsrate aufweisen (Morisco et al., 2013). Ergebnisse aus klinischen Studien deuten darauf hin, dass die Korrelation von SVR und Mortalität unabhängig vom Fibrose-Status der Patienten ist (Ng und Saab, 2011). In Studien mit Patienten mit fortgeschrittener Fibrose wurde eine Reduktion der leberbezogenen Mortalität bei Erreichen einer SVR berichtet (Veldt et al., 2007; Morgan et al., 2010; Singal et al., 2010; van der Meer et al., 2012). Auch in Patienten mit Leberdekompensation wurden signifikant niedrigere Mortalitätsraten in Populationen mit SVR im Vergleich zu Populationen ohne SVR erzielt (Iacobellis et al., 2011).

Das Erreichen einer SVR ist auch mit einem signifikant reduzierten Risiko für die Progression der Lebererkrankung, Entwicklung einer Leberdekompensation und des hepatozellulären Karzinoms (HCC) verbunden (Braks et al., 2007; Singal et al., 2010; Iacobellis et al., 2011; Ng und Saab, 2011; Pearlman und Traub, 2011; Trapero-Marugan et al., 2011; Maruoka et al., 2012; Aleman et al., 2013). In Patienten mit fortgeschrittener Fibrose und Zirrhose bleibt ein geringes Risiko der HCC-Entwicklung bestehen. Diese Patienten sollten daher trotz Erreichen einer SVR länger weiterbeobachtet werden (Sood et al., 2010; Aleman et al., 2013; Koh et al., 2013).

Ein unmittelbarer Nutzen des Erreichens einer SVR ist die reduzierte Infektiosität. Es gibt keine Berichte über eine Übertragung von HCV durch Patienten mit SVR (Pearlman und Traub, 2011; Koh et al., 2013).

Neben der erhöhten Mortalität ist die chronische HCV-Infektion vor allem aufgrund des Auftretens extrahepatischer Manifestationen mit einer reduzierten Lebensqualität verbunden. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit SVR eine verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität und weniger Müdigkeit aufweisen (Arora et al., 2006).

Zudem konnte gezeigt werden, dass das Erreichen einer SVR zu einer deutlich reduzierten Hospitalisierungsrate führt (Iacobellis et al., 2011; Innes et al., 2011).

In der Zusammenschau aller Daten kann das Erreichen einer SVR somit als Ausheilung der Virusinfektion, besonders im Hinblick auf Langzeiteffekte angesehen werden (Giannini et al., 2010; Alberti, 2011). Damit stellt die SVR den wesentlichen patientenrelevanten Endpunkt dar. Die Patientenrelevanz des dauerhaften virologischen Ansprechens ist zudem vom G-BA

als patientenrelevant anerkannt (Bundesministerium für Gesundheit, 2012b; Bundesministerium für Gesundheit, 2012a).

Das Erreichen einer SVR ist der primäre Endpunkt aller in die Zusatznutzenbewertung eingeschlossenen RCT. Das Erreichen einer SVR 24 Wochennach Therapieende ist bisher der am häufigsten verwendete und in Leitlinien als auch von der European Medicines Agency (EMA) empfohlene Endpunkt in klinischen Studien (European Association for the Study of the Liver, 2011; European Medicines Agency, 2011). Aufgrund der Entwicklung immer empfindlicherer RNA-Nachweismethoden sowie neuer, antiviral wirkender Therapien und der daraus resultierenden verkürzten Therapiedauer wird in laufenden Studien häufig die SVR12 als primärer Endpunkt bestimmt. Die Übereinstimmung von SVR12 und SVR24 wurde auf Basis gepoolter Daten von 13.599 erwachsenen Patienten untersucht. Dabei zeigte sich trotz unterschiedlicher Behandlungsregime, Behandlungsdauern und HCV-Genotypen in den einzelnen Studien über alle Subgruppen eine sehr hohe Übereinstimmung zwischen SVR12 und SVR24. 98% der Patienten mit Genotyp 1-Infektion, die eine SVR12 erreichten, erreichten auch eine SVR24, der negative prädiktive Wert für SVR24 war 99% (Chen et al., 2013). Die Übereinstimmung von SVR12 und SVR24 wurde auch in einer Kohortenstudie mit 573 mit Dual-Therapie behandelten Patienten gezeigt. Von 409 Patienten, die nach 24 Wochen eine SVR erreichten, war bei 408 Patienten (99%) bereits 12 Wochen nach Behandlungsende keine HCV-RNA mehr nachweisbar (Martinot-Peignoux et al., 2010). Damit ist ein Test auf HCV-RNA 12 Wochen nach Therapieende ebenso informativ wie ein Test 24 Wochen nach Therapieende.

Aufgrund dieser starken Korrelation zwischen SVR12 und SVR24, die sich auch in den Phase-IIb-Studien zu Simeprevir sowie in den Phase-III-Studien zu Telaprevir und Boceprevir zeigte, wurde in Abstimmung mit den regulatorischen Behörden der primäre Endpunkt der Simeprevir Phase-III-Studien von SVR24 zu SVR12 geändert (Janssen Research & Development, 2013c).

Diese frühere Bestimmung des Ansprechens auf die Therapie ermöglicht es, Patienten mit Relapse frühzeitig zu identifizieren und über eine Wiederbehandlung oder Alternativen zu entscheiden (Martinot-Peignoux et al., 2010).

Behandlungsbedingte Symptomatik

Der Parameter „Behandlungsbedingte Symptomatik“ wird in die Bewertung einbezogen, sofern er mithilfe eines etablierten und validierten Instruments, wie dem Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) Fragebogen und Fatigue Severity Scale (FSS), erhoben wird.

Im Zusammenhang mit chronischen Lebererkrankungen wird Fatigue als komplexe Symptomatik beschrieben. Fatigue umfasst dabei eine Reihe von Beschwerden wie Lethargie, Unwohlsein, Abgeschlagenheit und Erschöpfung (Swain, 2006). Es handelt sich nicht nur um eine vermehrte Fatigue, sondern um eine allumfassende Erschöpfung, die zu Leistungseinbußen in allen Lebensbereichen führen kann. In Patienten mit HCV ist Fatigue sowohl ein Symptom der Erkrankung, als auch eine Nebenwirkung der Behandlung mit

Peginterferon alfa und Ribavirin. In einer aktuellen Veröffentlichung des UK National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) zur Anwendung eines Proteaseinhibitors in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin zur Behandlung der chronischen Hepatitis C wird die beobachtete signifikante Reduktion der Fatigue (gemessen anhand des FSS) als zusätzlicher Hinweis für den Nutzen der Proteaseinhibitoren zur Behandlung der HCV-Infektion über die SVR-Rate hinaus zitiert (National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2012). Die FSS ist ein selbstberichteter Fragebogen, der neun Aussagen umfasst. Auf einer Skala von eins (trifft gar nicht zu) bis sieben (trifft voll zu) schätzt der Patient jede Aussage für sich ein. Als Gesamtwert wird der Mittelwert der neuen Aussagen angegeben, wobei ein höherer Wert einem höheren Fatigue-Level entspricht (Krupp et al., 1989). Die FSS ist eine der wenigen Skalen, die eine starke Messeigenschaft inklusive Verlässlichkeit, Validität, Antwortfähigkeit und Interpretierbarkeit zur Verwendung in klinischen Studien zeigt (Dittner et al., 2004; Whitehead, 2009; Fagiuoli et al., 2012). Studien zur Messeigenschaft der FSS an Patienten mit chronischer Hepatitis C zeigen eine hohe Verlässlichkeit der FSS, was sowohl durch hohe innere Konsistenz als auch durch Stabilität über die Zeit belegt wird (Kleinman et al., 2000; Scott et al., 2013). Verschiedene Studien in Patienten mit chronischer Hepatitis C zeigen, dass die FSS auf Änderungen zugrundeliegender klinischer Faktoren anspricht. Insbesondere werden Verbesserungen der Fatigue in Patienten mit SVR im Vergleich zu Patienten ohne SVR erfasst (Kleinman et al., 2000; Scott et al., 2013).

Depressionen erweisen sich als die häufigste Stimmungsstörung in Patienten mit chronischer Hepatitis C (Papafragkakis et al., 2012). Depressive Symptome sind zudem häufige Nebenwirkungen von interferonbasierten HCV-Therapien (Fried et al., 2002; Evon et al., 2009; Papafragkakis et al., 2012) und häufige Gründe für den Abbruch einer Behandlung. Die 20 Aussagen des selbstberichteten CES-D Fragebogens werden auf einer Skala von null (niedrigste) bis vier (höchste) gewertet und zur Bildung des CES-D Wertes summiert. Dieser liegt zwischen null und 60, wobei höhere Werte angeben, dass der Patient während der letzten Woche regelmäßig mehrere depressive Symptome wahrnahm. In Patienten mit chronischer Hepatitis C entsprechen CES-D Werte zwischen 16 und 23 einem milden bis moderatem Risiko für eine Depression. Ein Wert von 24 oder mehr indiziert ein hohes Risiko für eine Depression (Evon et al., 2009).

Konstruktvalidität des CES-D Fragebogens wurde in Studien durch die Unterscheidung zwischen bekannten Patientengruppen und gesunden Kontrollen bestätigt (Radloff, 1977). Die nachgewiesene Korrelation mit verschiedenen Fragebögen in Patienten mit chronischer Hepatitis C zeugt von Konvergenzvalidität (Dbouk et al., 2008). Der CES-D zeigt starke psychometrische Eigenschaften in Patienten mit chronischer Hepatitis C. Der CES-D korreliert mit anderen zur Messung der Depression in Hepatitis C-Patienten entwickelten Instrumenten, und wurde als diagnostisches Screening-Werkzeug in Studien zur chronischen Hepatitis C eingesetzt (Evon et al., 2009; Papafragkakis et al., 2012).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich anhand der Messung der Symptome Fatigue und Depression die durch die Therapie bedingte Belastung der Patienten erfassen lässt.

Lebensqualität

Die Lebensqualität unter Therapie ist per definitionem patientenrelevant. Die durch die chronische Erkrankung bereits eingeschränkte Lebensqualität von Patienten mit Hepatitis C ist unter antiviraler Therapie mit Interferon alfa und Ribavirin zusätzlich eingeschränkt und verschlechtert sich. Eine erfolgreiche Behandlung mit der Aussicht auf Heilung führt dagegen zu einer verbesserten Bewertung der Lebensqualität (Bonkovsky und Woolley, 1999; McHutchison et al., 2001; Bernstein et al., 2002; Hollander et al., 2006). Im Verlauf einer antiviralen Therapie kommt es in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren zu Schwankungen in der Bewertung der Lebensqualität (Hollander et al., 2006). Die Analyse der Veränderung der Lebensqualität von 99 Patienten mit chronischer Hepatitis C unter Therapie zeigte die niedrigste Bewertung in der Mitte der Therapie, zum Ende der Therapie wurde hingegen ein Anstieg der Lebensqualität auf das Level vor Behandlung zeigte (Sinakos et al., 2010).

Eine kontinuierliche Betrachtung der Lebensqualität unter Therapie stellt sich daher als wichtig dar.

Zur Bewertung der Lebensqualität werden allgemein anerkannte, validierte Fragebögen eingesetzt (Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) Questionnaire for Daily Activity Impairment, EQ-5D).

Patienten mit chronischer Hepatitis C zeigen eine signifikante Beeinträchtigung des täglichen Lebens, gemessen an der versäumten Arbeitszeit, Beeinträchtigung der Produktivität und alltäglicher Aktivitäten (Su et al., 2010; DiBonaventura et al., 2012). Der WPAI Fragebogen misst die Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität aufgrund des generellen Gesundheitszustandes (WPAI:GH) oder aufgrund eines spezifischen Gesundheitsproblems (WPAI:SHP) während der letzten sieben Tage (Reilly et al., 1993). Diese beiden Versionen beinhalten dieselben Betrachtungseinheiten und Anweisungen und unterscheiden sich nur geringfügig in ihren Formulierungen. Die Phase-III-Studien zu Simeprevir verwenden eine Hepatitis-spezifische Version (WPAI: Hepatitis C), in denen nur diejenigen Einschränkungen angegeben werden sollen, die auf die chronische Hepatitis zurückzuführen sind (Reilly et al., 1993). Sechs Aussagen zu den Bereichen Abwesenheit von der Arbeit, Beeinträchtigung der Produktivität, Verlust der Produktivität insgesamt sowie Beeinträchtigung von Aktivitäten werden vom Patienten bewertet bzw. beantwortet. Es existieren keine veröffentlichten Studien zur Validierung des WPAI. Anhand einer Probe von 106 Angestellten, die durch ein gesundheitliches Problem beeinträchtigt waren, wurden die WPAI:GH und WPAI:SHP Fragebögen gleichzeitig validiert (Reilly et al., 1993). Beide fanden bereits Verwendung bei der Evaluation der Beeinträchtigung der chronischen Hepatitis C auf die Arbeit und die alltäglichen Aktivitäten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (DiBonaventura et al., 2011a; DiBonaventura et al., 2011b; DiBonaventura et al., 2012; El Khoury et al., 2012; Liu et al., 2012).

Der EQ-5D Fragebogen ist ein generisches patientenberichtetes Messinstrument der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Fünf Dimensionen beschreiben den

Gesundheitszustand des Patienten: Mobilität, die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, die Fähigkeit, alltäglichen Aktivitäten nachzugehen, Schmerzen und Angst. Diese werden vom Patienten auf einer Skala von eins bis drei bewertet, wobei eins „keine Probleme“ und drei „extreme Probleme“ angibt. Anhand einer visuellen Analogskala wird die Einschätzung des Patienten über seinen Gesundheitszustand gemessen, wobei null dem schlechtesten und 100 dem besten vorstellbaren Gesundheitszustand entspricht. Der EQ-5D Fragebogen ist das am häufigsten verwendete Messinstrument in Patienten mit Lebererkrankung (McLernon et al., 2008), Studien in Patienten mit chronischer Hepatitis C mit eingeschlossen (Wright et al., 2006; Schäfer et al., 2009; van Rooijen et al., 2011; Fagiuoli et al., 2012; National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2012). Der EQ-5D Fragebogen zeigt konvergente Validität mit anderen generischen Messmethoden in Patienten mit chronischer Hepatitis C (Chong et al., 2003). Der EQ-5D Fragebogen spricht auf Veränderungen wichtiger klinischer Ergebnisse an (SVR) (van Rooijen et al., 2011) und wird eingesetzt, um die Unterschiede zwischen Behandlungsgruppen von Patienten mit Hepatitis C über die Zeit zu zeigen (Schäfer et al., 2009). Konvergenzvalidität des EQ-5D Fragebogens wurde durch Korrelation mit weiteren Messinstrumenten in Patienten mit chronischer Hepatitis C gezeigt (Chong et al., 2003).

Unerwünschte Ereignisse

Neben Wirksamkeitsparametern werden auch ausgewählte unerwünschte Ereignisse als Endpunkte in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Unerwünschte Ereignisse sind per definitionem patientenrelevant. Relevante Ereignisse sind „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Todesfälle“, sowie „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“. Darüber hinaus werden unerwünschte Ereignisse, die sowohl aufgrund der Grunderkrankung als auch für Arzneimittel der betrachteten Produktklassen relevant sind (Ratiopharm GmbH, 2012; MSD Sharp & Dohme GmbH, 2013; Roche Pharma AG, 2013; Janssen-Cilag International NV, 2014), im Rahmen der Nutzenbewertung betrachtet. Die hier dargestellten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse umfassen:

- Anämie [Peginterferon alfa und Ribavirin (Ratiopharm GmbH, 2012; MSD Sharp & Dohme GmbH, 2013; Roche Pharma AG, 2013)]
- Psychiatrische Ereignisse [Peginterferon alfa und Ribavirin (Ratiopharm GmbH, 2012; MSD Sharp & Dohme GmbH, 2013; Roche Pharma AG, 2013)]
- Infektionen [Peginterferon alfa und Ribavirin (Ratiopharm GmbH, 2012; MSD Sharp & Dohme GmbH, 2013; Roche Pharma AG, 2013)]
- Erhöhtes Bilirubin (Janssen-Cilag International NV, 2014)
- Kutane Reaktion (Janssen-Cilag International NV, 2014)

Dargestellt werden dabei diejenigen unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse aus den Fachinformationen zu den Peginterferonen alfa und Ribavirin, die in die IQWiG-Bewertungen von Telaprevir und Boceprevir eingeschlossen wurden (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011; Institut für Qualität und

Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2012). Weitere UE von besonderem Interesse entsprechend der Fachinformation von Simeprevir sind Pruritus und Photosensitivität (Janssen-Cilag International NV, 2014). Pruritus wurde in der IQWiG-Bewertung zu Telaprevir seitens des Instituts nicht in die Bewertung mit einbezogen, da es sich um eine Teilmenge des bereits betrachteten Endpunktes Hautausschlag handelt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2012). Photosensitivität tritt im Wesentlichen ribavirinbedingt auf. Photosensitivität wurde nicht dargestellt, da Photosensitivität nur mit geringer Inzidenz auftrat und durch Anwendung von Sonnenschutzmaßnahmen leicht zu kontrollieren ist.

Diese Parameter reflektieren die therapieassoziierte Komorbidität der Patienten (und sind somit patientenrelevant, denn sie können bei Auftreten mit einer Therapieumstellung auf ein möglicherweise weniger Adhärenz-förderliches Regime oder einen Therapieabbruch durch den Patienten einhergehen. Beides kann zu einem erhöhten Risiko für ein virologisches Versagen führen.

Alle in der Zusatznutzenbeurteilung betrachteten Endpunkte werden als patientenrelevant eingestuft, da sie einerseits die krankheitsbedingte Morbidität widerspiegeln und andererseits patientenrelevante Therapieziele abbilden sowie die Behandlungsverträglichkeit und Akzeptanz beschreiben, und damit umfassend den Gesundheitszustand des Patienten widerspiegeln.

Der Endpunkt SVR wurde in den Studien entweder 12 Wochen oder 24 Wochen nach geplantem Therapieende erhoben, indem der Anteil der Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA bzw. nicht quantifizierbarer HCV-RNA von <25 IU/mL im Blut bestimmt wurde.

Die Endpunkte bezüglich der behandlungsbedingten Symptomatik wurden anhand des FSS und des CES-D in den herangezogenen Studien jeweils gleich operationalisiert. Hierzu wurden die gleichen Fragebögen zur Untersuchung der behandlungsbedingten Symptomatik verwendet. Es wurde in allen Studien die Veränderung des FSS und des CED-D zu den einzelnen Visiten gemessen und im Verlauf der 72-wöchigen Studiendauer dargestellt.

Die Endpunkte bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EQ-5D (VAS) und des WPAI wurden gleich operationalisiert, in dem jeweils die gleichen Fragebögen verwendet wurden. Auch für diese Endpunkte wurden jeweils die Veränderungen der einzelnen Visiten zum Ausgangswert berechnet und der Gesamtverlauf der jeweils 72-wöchigen Studienphase dargestellt.

In allen Studien wurden die Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis sowie mit einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis gemäß Good Clinical Practice (GCP) Standards gezählt. Die UE Anämie und Hautausschlag wurden in den Studien als ein Ereignis von klinischem Interesse erhoben. Das UE erhöhte Bilirubinwerte (nicht in der PILLAR) wurde auch als ein Ereignis von speziellem Interesse erhoben. Die Infektionen und psychischen Störungen wurden anhand der System-Organ-Klasse (SOC) standardisiert gemäß MedDRA erhoben. Abbrüche aufgrund von UE wurden in den Studien unterschiedlich

operationalisiert. Zum einen wurden die Patienten mit mindestens einem UE gezählt, das zu einem permanenten Abbruch von mindestens einer Medikation (Simeprevir, Peginterferon alfa oder Ribavirin) führte, und zum anderen die Patienten mit mindestens einem UE, die alle Medikationen abbrachen.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

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

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

Die zur Bestimmung des Zusatznutzens verwendeten Studien sind RCT und werden, falls diese Studien hinreichend ihrer Fragestellung, in ihren Populations- und Design-Charakteristika und die zu kombinierenden Studienresultate für die einzelnen Endpunkte hinreichend homogen sind, anhand von Meta-Analysen zusammengefasst

Die Meta-Analyse wird mit der Software Review Manager (RevMan, Version 5), durchgeführt. Sofern berichtet, werden primär die Resultate aus ITT-Analysen kombiniert. Für dichotome Endpunkte wird der Therapieeffekt in der Regel anhand des OR (andere Effektschätzer wie das RR werden nur dargestellt, falls es relevante Unterschiede zum OR gibt) zusammengefasst. Für kontinuierliche Variablen werden MWD berechnet.

Alle Meta-Analysen basieren auf dem Modell mit zufälligen Effekten (random effects model, REM) Zur Interpretation der Resultate werden Maße zur Bewertung und Quantifizierung von Heterogenität herangezogen. Die Quantifizierung der Heterogenität basiert auf der Ermittlung des I^2 -Maßes. Der I^2 -Wert kann als Anteil der Varianz interpretiert werden, der auf die Varianz zwischen den Studien zurückgeht. Bei einem I^2 -Wert $>50\%$ wird von mindestens mittelmäßiger Heterogenität ausgegangen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2013). Bei in diesem Maße vorliegender Heterogenität werden die Ergebnisse dennoch gepoolt und dargestellt, sofern die Studien einen gleichgerichteten Effekt zeigen, und es wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische und klinische Faktoren (Effektmodifikatoren). Durch Ausschluss einzelner Studien im Rahmen von Sensitivitätsanalysen (siehe unten) wird nach einer Erklärung für diese Einflüsse gesucht und diese entsprechend dargestellt. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren. Durchgeführte Sensitivitätsanalysen sind im Ergebnisteil adressiert. Bei Meta-Analysen werden anstatt REM auch FEM berechnet.

Im Dossier werden primär die REM dargestellt, bei widersprüchlichen Ergebnissen zwischen den Modellen werden beide dargestellt und entsprechend diskutiert.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

In den Protokollen prä-spezifizierte Subgruppenanalysen werden nur diskutiert, falls die Ergebnisse der Analysen relevante Effektmodifikationen zeigen. Ansonsten werden folgende Subgruppen in den berücksichtigten Studien für alle betrachteten Endpunkte anhand verschiedener Patienteneigenschaften analysiert:

- Altersgruppe (<45 / 45-65 / >65 Jahre)
- Geschlecht (Männer/Frauen)
- Ausgangsviruslast (<800.000 IU/mL / ≥800.000 IU/mL)
- Stadium der Lebererkrankung (keine Fibrose +portale Fibrose / Bindegewebsbrücken + Zirrhose)
- Q80K-Polymorphismus vor Behandlungsbeginn
- Genotyp (1a / 1b)
- Länder

Diese spiegeln die geforderte Betrachtung nach Alter, Geschlecht, Schweregrad der Erkrankung sowie der Ländereffekte wieder. Auf Zentrumseffekte wird aufgrund der großen Anzahl an Zentren mit einer geringen Patientenzahl pro Zentrum in den einzelnen Studien (RCT) verzichtet, da sich daraus keine Aussagen ableiten lassen. Die zur Unterscheidung herangezogenen Werte entsprechen den in den Leitlinien und Literatur üblichen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem

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

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

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

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

Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

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

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

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

Es werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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

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

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
OPERA (TMC435-350-TiDP16-C201)	ja	ja	abgeschlossen	Screening-Phase bis 6 Wochen, Behandlungsphase mit Simeprevir/ Placebo 4 Wochen, 44 Wochen PegIFN +RBV, Follow-up bis 24 Wochen	Simeprevir 25 mg, Simeprevir 75 mg, Simeprevir 150 mg, Simeprevir 200 mg, Placebo allein oder in Kombination mit RBV und PegIFN α -2a
PILLAR (TMC435-TiDP16-C205)	ja	ja	abgeschlossen	Screening-Phase bis 6 Wochen, Behandlungsphase 24-48 Wochen, Follow-up bis 24 Wochen	Simeprevir 75 mg bis Woche 12 Simeprevir 75 mg bis Woche 24 Simeprevir 150 mg bis Woche 12 Simeprevir 150 mg bis Woche 24 Placebo jeweils in Kombination mit RBV und PegIFN α -2a
ASPIRE (TMC435-TiDP16-C206)	ja	ja	abgeschlossen	Screening-Phase bis 6 Wochen, Behandlungsphase 48 Wochen, Follow-up bis 24 Wochen	Simeprevir bis Woche 12 100 mg Simeprevir bis Woche 12 150 mg Simeprevir bis Woche 24 100 mg Simeprevir bis Woche 24 150 mg Simeprevir bis Woche 48 100 Simeprevir bis Woche 48 150 mg Placebo jeweils in Kombination mit RBV und PegIFN α -2a

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
QUEST-1 (SIMEPREVIR-TiDP16-C208)	ja	ja	abgeschlossen	Screening-Phase bis 6 Wochen, Behandlungsphase 24-48 Wochen, Follow-up bis 24 Wochen	Simeprevir 150 mg Placebo jeweils in Kombination mit RBV und PegIFN α -2a
QUEST-2 (TMC435-TiDP16-C216)	ja	ja	abgeschlossen	Screening-Phase bis 6 Wochen, Behandlungsphase 24-48 Wochen, Follow-up bis 24 Wochen	Simeprevir 150 mg Placebo jeweils in Kombination mit RBV und PegIFN α -2a, PegIFN α -2b
PROMISE (TMC435HPC3 007)	ja	ja	abgeschlossen	Screening-Phase bis 6 Wochen, Behandlungsphase 24-48 Wochen, Follow-up bis 24 Wochen	Simeprevir 150 mg Placebo jeweils in Kombination mit RBV und PegIFN α -2a
CONCERTO-1 (TMC435HPC3 003)	ja	ja	abgeschlossen	Screening-Phase bis 6 Wochen, Behandlungsphase 24-48 Wochen, Follow-up bis 24 Wochen	Simeprevir 100 mg Placebo jeweils in Kombination mit RBV und PegIFN α -2a
CONCERTO-2 (TMC435HPC3 004)	ja	ja	abgeschlossen	Screening-Phase bis 6 Wochen, Behandlungsphase 24-48 Wochen, Follow-up bis 24 Wochen	Simeprevir 100 mg bis Woche 12 Simeprevir 100 mg bis Woche 24 jeweils in Kombination mit RBV und PegIFN α -2a

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
DRAGON (TMC435-TiDP16-C215)	ja	ja	abgeschlossen	Screening-Phase bis 6 Wochen, Behandlungsphase 24-48 Wochen, Follow-up bis 24 Wochen	Simeprevir 50 mg bis Woche 12 Simeprevir 100 mg bis Woche 12 Simeprevir 50 mg bis Woche 24 Simeprevir 100 mg bis Woche 24 jeweils in Kombination mit RBV und PegIFN α -2a
ATTAIN (TMC435HPC3001)	nein	ja	laufend	Screening-Phase bis 6 Wochen, Behandlungsphase 48 Wochen, Follow-up bis 72 Wochen nach Behandlungsbeginn	Simeprevir 150 mg Telaprevir jeweils in Kombination mit RBV und PegIFN α -2a
TMC435HPC3005	nein	ja	laufend	Screening-Phase bis 6 Wochen, Behandlungsphase 24-48 Wochen, Follow-up bis 72 Wochen nach Behandlungsbeginn	Simeprevir 100 mg, Simeprevir 150 mg, Placebo jeweils in Kombination mit RBV und PegIFN α -2a

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
COSMOS (HPC2002)	ja	ja	laufend	Screening Phase bis zu 6 Wochen Behandlungsphase 12-24 Wochen Follow up bis zu 48 Wochen	<u>Kohorte 1:</u> Simeprevir 150 mg +Sofosbuvir+ RBV bis Woche 24 Simeprevir 150 mg +Sofosbuvir bis Woche 24 Simeprevir 150 mg +Sofosbuvir+ RBV bis Woche 12 Simeprevir 150 mg +Sofosbuvir bis Woche 12 <u>Kohorte 2:</u> Simeprevir 150 mg +Sofosbuvir+ RBV bis Woche 24 Simeprevir 150 mg +Sofosbuvir bis Woche 24 Simeprevir 150 mg +Sofosbuvir+ RBV bis Woche 12 Simeprevir 150 mg +Sofosbuvir bis Woche 12
RBV=Ribavirin; PegIFN=Peginterferon alfa					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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.

Der Studienstatus ist zum 06.03.2014 abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ASPIRE (TMC435-TiDP16-C206)	Therapieschema nicht zulassungskonform (Relapser), kein Studienarm mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Non-Responder)
CONCERTO-1 (TMC435HPC3003)	Dosierung nicht zulassungskonform
CONCERTO-2 (TMC435HPC3004)	Dosierung nicht zulassungskonform
DRAGON (TMC435-TiDP16-C215)	Dosierung nicht zulassungskonform
OPERA (TMC435350-TiDP16-C201)	Behandlungsdauer mit Simeprevir zu kurz (4 Wochen)
TMC435HPC3005	Laufende Studie, noch keine Daten vorhanden
COSMOS (HPC2002)	Alle Behandlungsarme enthalten Simeprevir (Kontrollgruppe ohne Simeprevir nicht vorhanden)

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 umfassende bibliographische Literaturrecherche vom 24.03. und 05.05.2014 nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel erzielte insgesamt 106 Treffer (ohne Duplikate), die

zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien gescreent wurden.

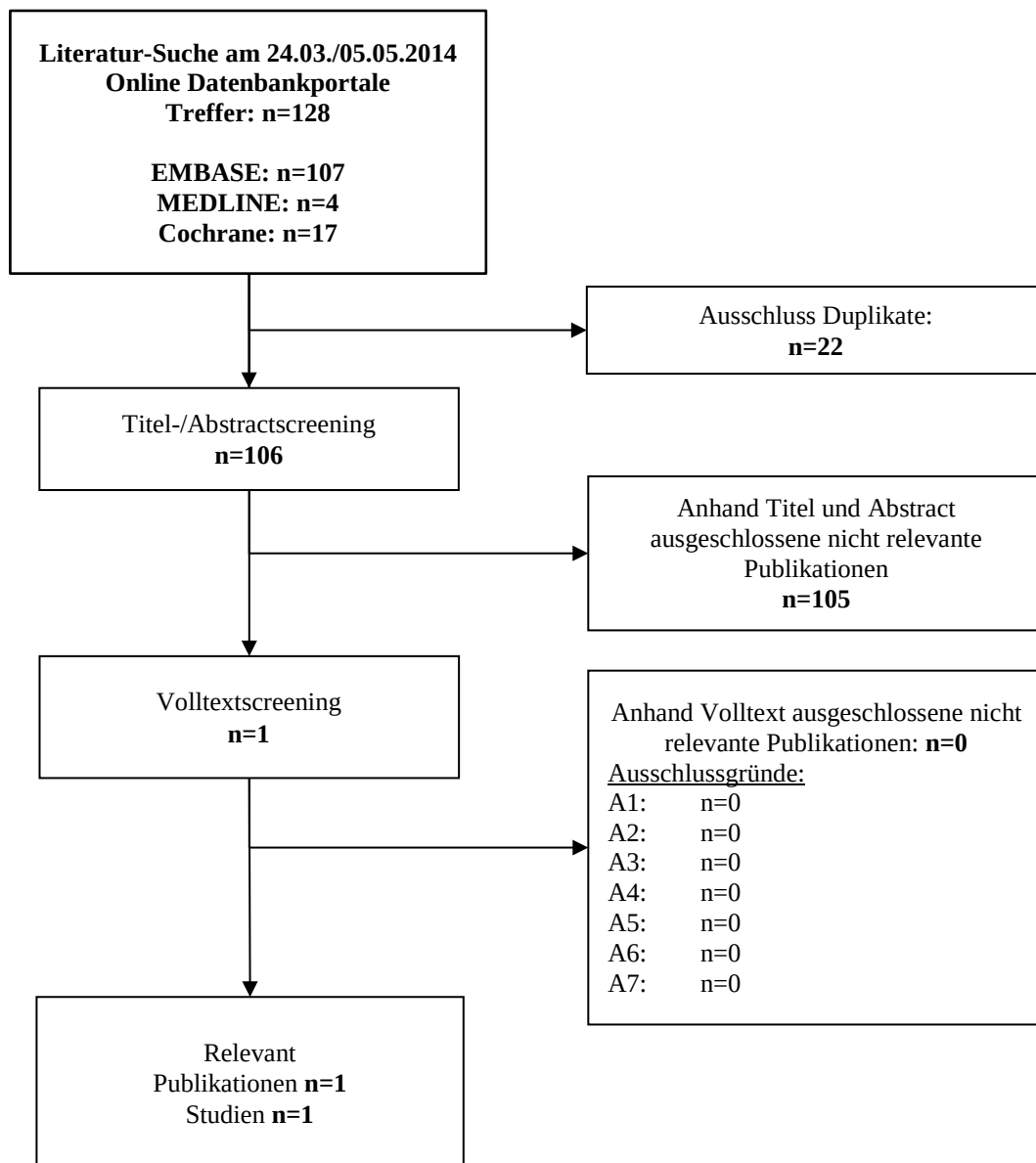


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eine relevante Publikation zu einer Studie wurde identifiziert. Hierbei handelt es sich um die Publikation von Fried et al. (2013) zur Studie PILLAR (Fried et al., 2013).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
PILLAR (TMC435-TiDP16-C205)	clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov, 2012) EudraCT (EudraCT, 0000f) ICTRP (ICTRP, 2012f; ICTRP, 2012b) PharmNet.Bund (PharmNet.Bund, 0000e)	ja	ja (Fried et al., 2013)	abgeschlossen
PROMISE (TMC435H PC3007)	clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov, 2014d) EudraCT (EudraCT, 0000e) ICTRP (ICTRP, 2012c; ICTRP, 2013d) PharmNet.Bund (PharmNet.Bund, 0000f)	ja	nein	abgeschlossen
QUEST-1 (TMC435-TiDP16-C208)	clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov, 2013b) EudraCT (EudraCT, 0000d) ICTRP (ICTRP, 2012e; ICTRP, 2013a) PharmNet.Bund (PharmNet.Bund, 0000a)	ja	nein	abgeschlossen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
QUEST-2 (TMC435-TiDP16-C216)	clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov, 2013a) EudraCT (EudraCT, 0000c) ICTRP (ICTRP, 2012a; ICTRP, 2013b) PharmNet.Bund (PharmNet.Bund, 0000d)	ja	nein	abgeschlossen
ATTAIN (TMC435H PC3001)	clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov, 2014c) EudraCT (EudraCT, 0000g) ICTRP (ICTRP, 2012g; ICTRP, 2014b) PharmNet.Bund (PharmNet.Bund, 0000c)	ja	nein	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche wurde am 06.03.2014 durchgeführt.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, erste zweckmäßige Vergleichstherapie (Dual-Therapie)						
PILLAR (TMC435-TiDP16-C205)	ja	ja	nein	ja (Janssen Research & Development, 2012a)	ja (clinicaltrials.gov, 2012) (EudraCT, 0000f) (ICTRP, 2012f; ICTRP, 2012b) (PharmNet.Bund, 0000e)	ja (Fried et al., 2013)
PROMISE (TMC435 HPC3007)	ja	ja	nein	ja (Janssen Research & Development, 2013a)	ja (clinicaltrials.gov, 2014d) (EudraCT, 0000e) (ICTRP, 2012c; ICTRP, 2013d) (PharmNet.Bund, 0000f)	nein
QUEST-1 (TMC435-TiDP16-C208)	ja	ja	nein	ja (Janssen Research & Development, 2013e)	ja (clinicaltrials.gov, 2013b) (EudraCT, 0000d) (ICTRP, 2012e; ICTRP, 2013a) (PharmNet.Bund, 0000a)	nein
QUEST-2 (TMC435-TiDP16-C216)	ja	ja	nein	ja (Janssen Research & Development, 2013d)	ja (clinicaltrials.gov, 2013a) (EudraCT, 0000c) (ICTRP, 2012a; ICTRP, 2013b) (PharmNet.Bund, 0000d)	nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweite zweckmäßige Vergleichstherapie (Triple-Therapie mit Telaprevir)						
ATTAIN (TMC435 HPC3001)	nein	ja	nein	ja (Janssen Research & Development, 2014c)	ja (clinicaltrials.gov, 2014c) (EudraCT, 0000g) (ICTRP, 2012g; ICTRP, 2014b) (PharmNet.Bund, 0000c)	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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studie mit Relapsen						
PROMISE	Randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische und multinationale Phase-III-Studie	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit bestätigter chronischer HCV-Infektion (Genotyp 1) Plasma HCV RNA >10.000 IU/mL bei Screening Vorbehandlung mit einer interferonbasierten Therapie und entweder nicht nachweisbare HCV-RNA bei letzter Messung unter Behandlung oder nicht nachweisbare HCV-RNA innerhalb 2 Monate nach Behandlungsende mit folgender nachweisbarer HCV-RNA innerhalb 1 Jahr nach Behandlungsende	Simeprevir bis Woche 12 150 mg q.d. N=260 Placebo q.d. bis Woche 12 N=133 Jeweils in Kombination mit RBV und PegIFN α -2a	Screening: maximal 6 Wochen Behandlungsphase: 24 oder 48 Wochen (Simeprevir, RGT) oder 48 Wochen (Placebo) Follow-up: bis 24 Wochen gesamte Studiendauer: 72 Wochen von Behandlungsbeginn an	Start: 18. Januar 2011 Ende: 4. Februar 2013 durchgeführt in 81 Zentren in 14 Ländern.	<u>primärer Endpunkt:</u> Anteil an Patienten mit SVR12 in jeder Behandlungsgruppe <u>patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Patienten mit SVR24 Behandlungsbedingte Symptomatik Gesundheitsbezogene Lebensqualität Unerwünschte Ereignisse

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studie mit Non-Respondern						
ATTAIN	Randomisierte, aktivkontrollierte, doppelblinde, doppel-dummy, multizentrische und multinationale Phase- III-Studie	Erwachsene (≥18 Jahre) mit bestätigter chronischer HCV- Infektion (Genotyp 1) Plasma HCV RNA >10.000 IU/mL bei Screening Mindestens eine Vorbehandlung mit Peginterferon alfa-2a oder 2b in Kombination mit Ribavirin über mindestens 12 (Null- Responder) oder 20 (partielle Responder) zusammenhängenden Wochen mit lediglich teilweisem oder keinem Ansprechen.	Simeprevir bis Woche 12 150 mg q.d. N=385 Telaprevir bis Woche 12 750 mg t.i.d N=386 Jeweils in Kombination mit RBV und PegIFNα-2a Von Woche 12-48 erfolgt die ausschließliche Gabe von RBV und PegIFNα-2a.	Screening: etwa 6 Wochen Behandlungsphase: 48 Wochen Follow-up: bis 24 Wochen gesamte Studiendauer: 72 Wochen von Behandlungsbeginn an	Start: 28. Februar 2012 Cut-off Date: 11. Februar 2013 durchgeführt in 169 Zentren in 24 Ländern	<u>primärer Endpunkt:</u> Anteil an Patienten mit SVR24 in jeder Behandlungsgruppe. <u>patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Patienten mit SVR12 Behandlungsbedingte Symptomatik Gesundheitsbezogene Lebensqualität Unerwünschte Ereignisse

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studien mit therapienaiven Patienten						
PILLAR	Randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische und multinationale Phase-IIb-Studie	Erwachsene (18–70 Jahre) mit bestätigter HCV-Infektion (Genotyp 1) Plasma HCV-RNA >100.000 IU/mL Keine Vorbehandlung mit (Peg)IFN, RBV oder anderen Behandlungen für chronische HCV-Infektion	Simeprevir bis Woche 12 75 mg q.d. N=78 Simeprevir bis Woche 12 150 mg q.d.* N=78 Simeprevir bis Woche 24 75 mg q.d N=75 Simeprevir bis Woche 24 150 mg q.d N=79 Placebo bis Woche 24 q.d N=78 Jeweils in Kombination mit RBV und PegIFN α -2a	Screening: maximal 6 Wochen Behandlungsphase: 24 oder 48 Wochen (dabei 12 oder 24 Wochen Behandlung mit Simeprevir, RGT) oder 48 Wochen (Placebo) Follow-up: bis 24 Wochen gesamte Studiendauer: 72 Wochen von Behandlungsbeginn an	Start: 12. Mai 2009 Ende: 27. April 2011 durchgeführt in 79 Zentren in 14 Ländern	<u>primärer Endpunkt:</u> Wirksamkeit der 4 verschiedenen Behandlungsregime mit Simeprevir im Vergleich zu Placebo anhand SVR zur Woche 72 <u>patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Patienten mit SVR12 / SVR24 Behandlungsbedingte Symptomatik Gesundheitsbezogene Lebensqualität Unerwünschte Ereignisse
QUEST-1	Randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische und multinationale Phase-III-Studie	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit bestätigter chronischer HCV-Infektion (Genotyp 1) Plasma HCV RNA >10.000 IU/mL bei Screening Keine	Simeprevir bis Woche 12 150 mg q.d. N=264 Placebo bis Woche 12 q.d N=130 Jeweils in Kombination mit RBV und PegIFN α -2a	Screening: maximal 6 Wochen 24 oder 48 Wochen (Simeprevir, RGT) oder 48 Wochen (Placebo) Follow-up: bis 24 Wochen gesamte	Start: 18. Januar 2011 Ende: 29. Januar 2013 durchgeführt in 71 Zentren in 13 Ländern	<u>primärer Endpunkt:</u> Anteil an Patienten mit SVR12 in jeder Behandlungsgruppe. <u>patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Patienten mit SVR24 Behandlungsbedingte Symptomatik

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
		Vorbehandlung mit (Peg)IFN, RBV oder anderen Behandlungen für chronische HCV- Infektion		Studiendauer: 72 Wochen von Behandlungsbeginn an		Gesundheitsbezogene Lebensqualität Unerwünschte Ereignisse
QUEST-2	Randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische und multinationale Phase- III-Studie	Erwachsene (≥18 Jahre) mit bestätigter HCV- Infektion (Genotyp 1) Plasma HCV RNA >10.000 IU/mL bei Screening Keine Vorbehandlung mit (Peg)IFN, RBV oder anderen Behandlungen für chronische HCV- Infektion	Simeprevir bis Woche 12 150 mg q.d. N=257 Placebo q.d N=134 Jeweils in Kombination mit RBV und PegIFNα-2a	Screening: maximal 6 Wochen 24 oder 48 Wochen (Simeprevir, RGT) oder 48 Wochen (Placebo) gesamte Studiendauer: 72 Wochen von Behandlungsbeginn an	Start: 18. Januar 2011 Ende: 5. Februar 2013 durchgeführt in 76 Zentren in 14 Ländern.	<u>primärer Endpunkt:</u> Anteil an Patienten mit SVR12 in jeder Behandlungsgruppe. <u>patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Patienten mit SVR24 Behandlungsbedingte Symptomatik Gesundheitsbezogene Lebensqualität Unerwünschte Ereignisse
b.i.d.=bis in die (zweimal täglich); t.i.d.= dreimal täglich; RGT=response-guided treatment; RBV=Ribavirin, PegIFN=Peginterferon alfa; q.d.=quaue die (einmal täglich) *nur die Gruppe Simeprevir 150 mg und Placebo, jeweils in Kombination mit RBV und PegIFNα-2a, werden für die Nutzenbewertung herangezogen.						

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	Gruppe 6	Kontrollgruppe	RGT-Kriterien
PROMISE	<u>Woche 1-12:</u> Simeprevir oral 150 mg q.d. PegIFN α -2a s.c. 180 μ g einmal wöchentlich RBV oral 1000 oder 1200 mg/Tag* b.i.d. <u>Woche 13-24:</u> PegIFN α -2a s.c. 180 μ g einmal wöchentlich RBV oral 1000 oder 1200 mg/Tag* b.i.d. <u>Woche 25-48:</u> PegIFN α -2a s.c. 180 μ g einmal wöchentlich RBV oral 1000 oder 1200 mg/Tag* b.i.d.	-	-	-	-	-	<u>Woche 1-12:</u> Placebo oral q.d. PegIFN α -2a s.c. 180 μ g einmal wöchentlich RBV oral 1000 oder 1200 mg/Tag* b.i.d. <u>Woche 13-48:</u> PegIFN α -2a s.c. 180 μ g einmal wöchentlich RBV oral 1000 oder 1200 mg/Tag* b.i.d.	Bei Patienten des Simeprevir-Arms, die HCV-RNA <25 IU/mL (nachweisbar oder nicht nachweisbar) zur Woche 4 und <25 IU/mL (nicht nachweisbar) zur Woche 12 erreichten, wurde die HCV- Therapie zur Woche 24 gestoppt. Alle anderen Patienten sowie die Kontrollgruppe erhielten bis Woche 48 RBV und PegIFN α -2a.

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	Gruppe 6	Kontrollgruppe	RGT-Kriterien
ATTAIN	<u>Woche 1-12:</u> Simeprevir oral 150 mg q.d. PegIFN α -2a s.c. 180 μ g einmal wöchentlich RBV oral 1000 oder 1200 mg/Tag* b.i.d. <u>Woche 13-48:</u> PegIFN α -2a s.c. 180 μ g einmal wöchentlich RBV oral 1000 oder 1200 mg/Tag* b.i.d.	<u>Woche 1-12:</u> Telaprevir oral 150 mg t.i.d. PegIFN α -2a s.c. 180 μ g einmal wöchentlich RBV oral 1000 oder 1200 mg/Tag* b.i.d. <u>Woche 13-48:</u> PegIFN α -2a s.c. 180 μ g einmal wöchentlich RBV oral 1000 oder 1200 mg/Tag* b.i.d.	-	-	-	-	-	-
PILLAR	<u>Woche 1-12:</u> Simeprevir oral 75 mg q.d. Placebo oral q.d. PegIFN α -2a s.c. 180 μ g einmal wöchentlich RBV oral 1000 oder 1200 mg/Tag* b.i.d. <u>Woche 13-24:</u> Placebo oral	<u>Woche 1-12:</u> Simeprevir oral 150 mg q.d. PegIFN α -2a s.c. 180 μ g einmal wöchentlich RBV oral 1000 oder 1200 mg/Tag* b.i.d. <u>Woche 13-24:</u> Placebo oral q.d. PegIFN α -2a s.c.	<u>Woche 1-24:</u> Simeprevir oral 75 mg q.d. Placebo oral q.d. PegIFN α -2a s.c. 180 μ g einmal wöchentlich RBV oral 1000 oder 1200 mg/Tag* b.i.d. <u>Woche 25-48:</u>	<u>Woche 1-24:</u> Simeprevir oral 150 mg q.d. PegIFN α -2a s.c. 180 μ g einmal wöchentlich RBV oral 1000 oder 1200 mg/Tag* b.i.d. <u>Woche 25-48:</u> PegIFN α -2a s.c. 180 μ g einmal	-	-	<u>Woche 1-24:</u> Placebo oral q.d. PegIFN α -2a s.c. 180 μ g einmal wöchentlich RBV oral 1000 oder 1200 mg/Tag* b.i.d. <u>Woche 25-48:</u> PegIFN α -2a s.c. 180 μ g einmal wöchentlich	Bei Patienten, die Plasma HCV-RNA-Level <25 IU/mL zur Woche 4 und HCV RNA nicht nachweisbar zu Woche 12, 16 und 20 erreichten, wurde die Therapie mit Studienmedikation zur Woche 24 gestoppt. Alle anderen Patienten erhielten PegIFN/RBV bis Woche 48.

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	Gruppe 6	Kontrollgruppe	RGT-Kriterien
	q.d. PegIFN α -2a s.c. 180 μ g einmal wöchentlich RBV oral 1000 oder 1200 mg/Tag* b.i.d. <u>Woche 25-48:</u> PegIFN α -2a s.c. 180 μ g einmal wöchentlich RBV oral 1000 oder 1200 mg/Tag* b.i.d.	180 μ g einmal wöchentlich RBV oral 1000 oder 1200 mg/Tag* b.i.d. <u>Woche 25-48:</u> PegIFN α -2a s.c. 180 μ g einmal wöchentlich RBV oral 1000 oder 1200 mg/Tag* b.i.d.	PegIFN α -2a s.c. 180 μ g einmal wöchentlich RBV oral 1000 oder 1200 mg/Tag* b.i.d.	wöchentlich RBV oral 1000 oder 1200 mg/Tag* b.i.d.			RBV oral 1000 oder 1200 mg/Tag* b.i.d.	Patienten der Kontrollgruppe wurden immer für 24 Wochen mit Placebo und PegIFN/RBV behandelt, gefolgt von weiteren 24 Wochen mit PegIFN/RBV.
QUEST-1	<u>Woche 1-12:</u> Simeprevir oral 150 mg q.d. PegIFN α -2a s.c. 180 μ g einmal wöchentlich RBV oral 1000 oder 1200 mg/Tag* b.i.d. <u>Woche 13-24:</u> PegIFN α -2a s.c. 180 μ g einmal wöchentlich RBV oral 1000 oder	-	-	-	-	-	<u>Woche 1-12:</u> Placebo oral q.d. PegIFN α -2a s.c. 180 μ g einmal wöchentlich RBV oral 1000 oder 1200 mg/Tag* b.i.d. <u>Woche 13-48:</u> PegIFN α -2a s.c. 180 μ g einmal wöchentlich	In Patienten der Simeprevir-Gruppe wurde die HCV- Therapie zur Woche 24 gestoppt, wenn sie HCV-RNA- Levels <25 IU/mL (nachweisbar oder nicht nachweisbar) zur Woche 4 und <25 IU/mL (nicht nachweisbar) zur Woche 12 erreichten. Alle anderen Patienten erhielten PegIFN α -2a/RBV bis Woche 48.

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	Gruppe 6	Kontrollgruppe	RGT-Kriterien
	1200 mg/Tag* b.i.d. <u>Woche 25-48:</u> PegIFN α -2a s.c. 180 μ g einmal wöchentlich RBV oral 1000 oder 1200 mg/Tag* b.i.d.						RBV oral 1000 oder 1200 mg/Tag* b.i.d.	Alle Patienten der Kontrollgruppe erhielten PegIFN α - 2a/RBV bis Woche 48.
QUEST-2	<u>Woche 1-12:</u> Simeprevir oral 150 mg q.d. PegIFN α -2a s.c. 180 μ g einmal wöchentlich RBV oral 1000 oder 1200 mg/Tag* b.i.d. oder Simeprevir oral 150 mg q.d. PegIFN α -2b Fertigpen** RBV oral 800- 1400 mg/Tag* b.i.d. <u>Woche 13-24:</u> PegIFN α -2a s.c. 180 μ g einmal wöchentlich	-	-	-	-	-	<u>Woche 1-12:</u> Placebo oral q.d. PegIFN α -2a s.c. 180 μ g einmal wöchentlich RBV oral 1000 oder 1200 mg/Tag* b.i.d. oder Placebo oral q.d. PegIFN α -2b Fertigpen** RBV oral 800- 1400 mg/Tag <u>Woche 13-48:</u> PegIFN α -2a s.c. 180 μ g einmal wöchentlich RBV oral 1000	Patienten der Simeprevir-Gruppe, die HCV-RNA- Levels <25 IU/mL (nachweisbar oder nicht nachweisbar) und nicht nachweisbare HCV- Levels (<25 IU/mL nicht nachweisbar) zur Woche 12 erreichten, erhielten 24 Wochen Behandlung: Patienten, die die genannten HCV- RNA-Level zur Woche 4 und 12 nicht erreichten, erhielten Peg/IFN/RBV bis Woche 48. Patienten in der Kontrollgruppe wurden immer 48 Wochen

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

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5	Gruppe 6	Kontroll- gruppe	RGT-Kriterien
	RBV oral 1000 oder 1200 mg/Tag* b.i.d. oder PegIFN α -2b Fertigpen** RBV oral 800- 1400 mg/Tag* b.i.d. <u>Woche 25-48:</u> PegIFN α -2a s.c. 180 μ g einmal wöchentlich RBV oral 1000 oder 1200 mg/Tag* b.i.d. oder PegIFN α -2b s.c. Fertigpen** RBV oral 800- 1400 mg/ Tag*** b.i.d.						oder 1200 mg/Tag* b.i.d. oder PegIFN α -2b Fertigpen** RBV oral 800- 1400 mg/Tag	behandelt.
b.i.d.=bis in die (zweimal täglich); t.i.d.= dreimal täglich; RGT=response-guided treatment; RBV=Ribavirin; PegIFN=Peginterferon alfa; q.d.=quaque die (einmal täglich) *nach Körpergewicht, <75 kg: täglich insgesamt 1000 mg, $\geq$ 75 kg: täglich insgesamt 1200 mg; ** nach Gewichtskategorie entsprechend der Fachinformation für PegIntron® (oder: Peginterferon alfa-2b); *** nach Gewichtskategorie entsprechend der Fachinformation für Rebetol®								

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

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Geschlecht w / m n (%)	Region Asien-Pazifik/ Europa/ Nordamerika n (%)	IL28B Genotyp n (%)		
					CC	CT	TT
Studie mit Relapsen							
PROMISE Simeprevir* Placebo*	260 133	49,7 (10,27) 50,3 (10,76)	81 (31,2) / 179 (68,8) 54 (40,6) / 79 (59,4)	23 (8,8) / 184 (70,8) / 53 (20,4) 10 (7,5) / 90 (67,7) / 33 (24,8)	62 (23,8) 34 (25,6)	167 (64,2) 83 (62,4)	31 (11,9) 16 (12,0)
Studie mit Non-Respondern							
ATTAIN Simeprevir* Telaprevir*	379 384	49,3 (10,26) 49,6 (10,95)	136 (35,9) / 243 (64,1) 161 (41,9) / 223 (58,1)	20 (5,3)/267(70,4)/56 (14,8) /36(9,5)° 22 (5,7)/272(70,8)/56 (14,6) /34 (8,9)°	15 (4,2) 18 (4,9)	242 (67,0) 230 (62,7)	104 (28,8) 119 (32,4)
Studien mit therapienaiven Patienten							
PILLAR Simeprevir* Placebo*	77 77	44,23 (12,183) 43,45 (11,427)	34 (44,2) / 43 (55,8) 38 (49,4) / 39 (50,6)	7 (9,1) / 56 (72,7) / 14 (18,2) 4 (5,2) / 58 (75,3) / 15 (19,5)	22 (40,0)** 12 (26,1)	27 (49,1) 28 (60,9)	6 (10,9) 6 (13,0)
QUEST-1 Simeprevir* Placebo*	264 130	46,3 (10,98) 45,7 (11,04)	116 (43,9) / 148 (56,1) 56 (43,1) / 74 (56,1)	36 (13,6) / 114 (43,2) / 114 (43,2) 17 (13,1) / 52 (40,0) / 61 (46,9)	77 (29,2) 37 (28,5)	150 (56,8) 76 (58,5)	37 (14,0) 17 (13,1)
QUEST-2 Simeprevir* Placebo*	257 134	45,2 (12,02) 45,7 (12,43)	117 (45,5) / 140 (54,5) 57 (42,5) / 77 (57,5)	162 (63,0) / 54 (21,0) / 41 (16,0) *** 90 (67,2) / 25 (18,7) / 19 (14,2)	75 (29,2) 42 (31,3)	142 (55,3) 71 (53,0)	40 (15,6) 21 (15,7)
* Jeweils in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin **Simeprevir N=55 / Placebo N=46; *** Europa/ Nordamerika / Südamerika							

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

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

Studie Gruppe	N	HCV RNA <800.000 / ≥800.000 IU/mL n (%)	Genotyp 1a / 1b n (%)	Teilnehmer mit Zirrhose ja / nein n (%)	Studienabbrecher (%)
Studien mit vorbehandelten Patienten					
Studie mit Relapsern					
PROMISE					
Simeprevir*	260	41 (15,8) / 219 (84,2)	1: 1 (0,4) / 1a: 110 (42,3) / 1b: 149 (57,3)	39 (15,6) / 211 (84,4)	10 (3,8)
Placebo*	133	23 (17,3) / 110 (82,7)	1: 0 (0) / 1a: 54 (40,6) / 79 (59,4)	19 (14,4) / 113 (85,6)	14 (10,5)
Studie mit Non-Respondern					
ATTAIN					
Simeprevir*	379	44 (11,6) / 335 (88,4)	1a: 163 (43,0) / 1b: 215 (56,7) / 1l: 1 (0,3)	88 (23,2) / 297 (76,8)	51 (13,5)
Telaprevir*	384	50 (13,0) / 334 (87,0)	1:1(0,3)/1a:162(42,2)/1b:220 (57,3)/1e:1(0,3)	75 (19,5) / 309 (80,5)	76 (19,8)
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
Simeprevir*	77	8 (10,4) / 69 (89,6)	1a: 37 (48,7) / 1b: 38 (50,0) / 1e: 1 (1,3)	0 / 77	7 (9,1)
Placebo*	77	14 (18,2) / 63 (81,8)	1a: 29 (38,2) / 1b: 47 (61,8)	0 / 77	6 (7,8)
QUEST-1					
Simeprevir*	264	46 (17,4) / 218 (82,6)	147 (55,7) / 117 (44,3)	31 (11,9) / 229 (88,1)	21 (8,0)
Placebo*	130	34 (26,1) / 96 (73,8)	74 (56,9) / 56 (43,1)	17 (13,1) / 113 (86,9)	10 (7,7)
QUEST-2					
Simeprevir*	257	58 (22,6) / 199 (77,4)	1: 0 (0) / 1a: 105 (40,9) / 1b: 150 (58,4) / 1e: 1 (0,4) / 1g: 0 (0) / 1l: 1 (0,4)	17 (6,9) / 231 (93,1)	12 (4,7)
Placebo*	134	36 (26,9) / 98 (73,1)	1: 1 (0,7) / 1a: 54 (40,3) / 1b: 77 (57,5) / 1e: 1 (0,7) / 1g: 1 (0,7) / 1l: 1 (0)	15 (11,1) / 119 (88,9)	17 (12,8)
*Jeweils in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin					

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

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

Studiendesign

Bei der PROMISE-Studie handelt es sich um eine multizentrische, internationale, randomisierte, placebokontrollierte und doppelblinde Studie, die mit Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1, die nach vorhergehenden Behandlungen auf der Basis von Interferon einen Relapse erlitten haben, durchgeführt wurde. Als primärer Endpunkt wurde SVR12 (Virusfreiheit 12 Wochen nach tatsächlichem oder geplantem Therapieende) untersucht. Die eingeschlossenen Patienten erhielten 150 mg Simeprevir oder Placebo 12 Wochen lang in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin für 24 oder 48 Wochen (RGT). Die verkürzte Therapie erhielten diejenigen Patienten der Simeprevir-Behandlungsgruppe, die in Woche 4 eine HCV-RNA <25 IU/mL (nachweisbar oder nicht nachweisbar) und in Woche 12 eine HCV-RNA <25 IU/mL (nicht nachweisbar) erreichten. Patienten im Placebo-Arm hatten eine Therapiedauer von 48 Wochen.

Bei der ATTAIN-Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, doppelblinde und doppel-dummy Studie mit Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1, die auf eine vorhergehende Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin nicht oder nur teilweise angesprochen haben (partielle Responder bzw. Null-Responder). Die Studie untersucht die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Simeprevir im Vergleich zu Telaprevir (jeweils in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin). Der primäre Endpunkt der Studie war die Analyse des SVR12 (Virusfreiheit 12 Wochen nach tatsächlichem oder geplantem Therapieende). Die Behandlungsgruppen erhielten 150 mg Simeprevir (einmal täglich) bzw. 750 mg Telaprevir (dreimal täglich) über 12 Wochen zusätzlich zu Peginterferon alfa und Ribavirin, das die Patienten insgesamt über 48 Wocheneinnahmen. Die Daten zur ATTAIN-Studie beruhen auf einem Interim-Bericht (Datenschnitt: 60 Wochen), da der finale Bericht (72 Wochen) bei Einreichung des Nutzendossiers noch nicht vorlag.

Die PILLAR-, QUEST-1- und QUEST-2-Studien sind ebenfalls randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische und internationale doppelblinde Studien, die mit zuvor unbehandelten Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion vom Genotyp 1 durchgeführt wurden.

PILLAR ist eine Phase-IIb-Studie und vergleicht bei Patienten ohne vorangegangene Behandlung eine Dosis von 75 bzw. 150 mg Simeprevir bzw. eine Placebo-Gabe über 12 bzw. 24 Wochen hinweg einmal täglich zusätzlich zu Peginterferon alfa und Ribavirin während 24 bzw. 48 Wochen, abhängig vom virologischen Ansprechen (HCV RNA <25 IU/mL in Woche 4 und nicht nachweisbare HCV RNA <25 IU/mL in Woche 12, 16 und 20). Der primäre Endpunkt in dieser Studie ist die Wirksamkeit der 4 verschiedenen

Behandlungsregime mit Simeprevir im Vergleich zu Placebo anhand SVR zur Woche 72 nach Therapiebeginn.

QUEST-1 und QUEST-2 sind Phase-III-Studien mit Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1, die noch keine Behandlung ihrer chronischen HCV-Infektion erfuhren. Die Patienten wurden jeweils 12 Wochen lang mit einer Kombinationstherapie von Peginterferon alfa, Ribavirin und 150 mg Simeprevir einmal täglich, behandelt und anschließend mit 24 bzw. 48 Wochen mit Peginterferon alfa und Ribavirin, ebenfalls abhängig vom virologischen Ansprechen zu Woche 4 (HCV-RNA <25 IU/mL nachweisbar oder nicht nachweisbar) und in Woche 12 (<25 IU/mL nicht nachweisbar). Patienten, die diese Kriterien erfüllten, konnten ihre Behandlungszeit verkürzen (24 Wochen), Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllten, sowie Patienten im Placebo-Arm hatten eine unverkürzte Behandlungsdauer von 48 Wochen.

Studienpopulation

Die Einschlusskriterien der Studien waren größtenteils identisch. In allen Studien mussten die Teilnehmer über 18 Jahre alt sein. Eine chronische Hepatitis C musste nachgewiesen sein. Eingeschlossen wurden nur Patienten mit HCV-Genotyp 1-Infektion. Außerdem wurde in allen Studien mit Ausnahme der PILLAR eine im Plasma nachgewiesene Viruslast von >10.000 IU/mL für die Studienteilnahme vorausgesetzt. Für die PILLAR musste die nachgewiesene Viruslast > 100.000 IU/ml betragen.

In die Studien PILLAR, QUEST-1 und QUEST-2 wurden nur Patienten ohne Vorbehandlung eingeschlossen. Teilnehmer der Studie PROMISE mussten hingegen zuvor eine (Peg)Interferon/Ribavirin-basierte Therapie für mindestens 24 Wochen erhalten haben. Die RNA der letzten Messung unter Behandlung oder zwei Monate nach Ende der Behandlung durfte nicht nachweisbar sein, gefolgt von einem nachweisbaren HCV-RNA-Level innerhalb eines Jahres nach Ende der Behandlung. Teilnehmer der ATTAIN-Studie erhielten bereits eine interferonbasierte Vorbehandlung (Null-Responder: 234 (61,7%) bzw. 238 (62,0%) oder Partial-Responder: 145 (38,3%) bzw. 146 (38,0%)).

Das mittlere Alter der Patienten lag in den für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien zwischen 43,5 (Placebo-Arm PILLAR) und 50,3 Jahren (Placebo-Arm PROMISE) und unterschied sich zwischen den Behandlungsgruppen innerhalb der einzelnen Studien nicht wesentlich zwischen den Behandlungsgruppen. Auf Basis des Alters ist von einer großen Übereinstimmung zwischen Studienpopulation und deutscher Zielpopulation auszugehen. In einer bundesweiten Kohortenstudie wurden prospektiv epidemiologische und klinische Daten von 10.326 bisher unbehandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C aus 352 Schwerpunktpraxen und -ambulanzen untersucht (Hüppe et al., 2008). Das Alter der Patienten betrug dabei im Mittel 43,4 Jahre.

In allen Studien wurden mehr Männer als Frauen eingeschlossen. Die Anteile waren dabei innerhalb der Studien zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. Der Anteil der Männer lag zwischen 50,6% (Placebo-Arm PILLAR) und 68,8% (Simeprevir-Arm PROMISE). Diese Verteilung entspricht der geschlechtsspezifischen Inzidenz der Hepatitis C, wie sie auch für Deutschland anhand der an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelten

Hepatitis C-Fälle (Robert Koch-Institut (RKI), 2012; Robert Koch-Institut (RKI), 2013) (Robert Koch-Institut (RKI), 2012; Robert Koch-Institut (RKI), 2013) und der Analyse von Hüppe et al. (2008) beschrieben ist.

Die unterschiedlichen ethnischen Zugehörigkeiten sind zwischen den Behandlungsarmen innerhalb der einzelnen Studien jeweils gleich verteilt. Die Studien PROMISE, PILLAR, ATTAIN und QUEST-2 wurden überwiegend in Europa durchgeführt (63,0%, Simeprevir-Arm QUEST-2 bis 75,3%, Placebo-Arm PILLAR). Daher ist insgesamt von einer großen Übereinstimmung zwischen Studienpopulation und deutscher Zielpopulation auszugehen.

In allen Studien war der IL28B-Genotyp CT die häufigste Variante. Der Anteil dieses Genotyps lag zwischen 49,1% (Simeprevir-Arm PILLAR) und 67,0% (Simeprevir-Arm ATTAIN). Hinsichtlich der Verteilung der Häufigkeit der Genotypen waren die beiden Arme aller Studien untereinander ausgeglichen.. Der Genotyp CC stellte die zweithäufigste Variante in beiden Armen dar, einzig bei der Studie ATTAIN kam der Genotyp TT häufiger vor. Zur Beurteilung der medizinischen Versorgung von Patienten mit chronischer Hepatitis C wurden im Rahmen einer deutschlandweiten Studie 3903 Patienten neu dokumentiert, davon 244 mit IL28B-Bestimmung (6,3%) (Hüppe et al., 2011). Die Verteilung des IL28B-Genotyps war dabei bei Genotyp 1/4-infizierten 58,9% CC, 30,3% CT und 10,8% TT.

Der Anteil an Patienten mit hohem HCV-RNA-Level im Plasma (definiert als ≥ 800.000 IU/mL) lag zwischen 73,1% (Placebo-Arm QUEST-2) und 89,6% (Simeprevir-Arm PILLAR). Als leicht unausgeglichen stellten sich die Behandlungsarme der Studie QUEST-1 (Simeprevir-Arm: 82,6% ≥ 800.000 IU/mL, Placebo-Arm: 73,8%) dar. In allen anderen Studien waren die Anteile an Patienten mit einem HCV-RNA-Level im Plasma < 800.000 IU/mL bzw. ≥ 800.000 IU/mL zwischen beiden Behandlungsarmen ausgeglichen.

In den Studien PROMISE, PILLAR, ATTAIN und QUEST-2 lag der Anteil an Patienten mit Genotyp 1b-Infektion mit zwischen 50,0% (Simeprevir-Arm PILLAR) und 59,1% (Placebo-Arm ASPIRE) leicht höher als der Anteil an mit Genotyp 1a-infizierten Patienten. In der QUEST-1-Studie war der Anteil der mit Genotyp 1a-infizierten Patienten in beiden Behandlungsarmen höher (55,7% bzw. 56,9%). Die Genotypen 1a und 1b sind die in Nordeuropa prädominanten Genotypen (World Health Organization, 2014). Genotyp 1 hat generell weltweit die höchste Prävalenz, wobei in Europa überwiegend der Subtyp 1b zu finden ist (Wedemeyer et al., 2012). In der auf Daten der Schwerpunktpraxen und –ambulanzen basierenden, deutschlandweiten Studie von Hüppe et al. (2008) wurde ein Anteil von 61,7% für HCV-Infektionen vom Genotyp 1 berichtet.

In der Analyse von Hüppe et al. (2008) wurde ein mindestens mäßiges Fibrosestadium (F2–F4) bei 35,4% der Patienten dokumentiert, eine Zirrhose (F4) wurde in 3,6% der Fälle histologisch gesichert. Der Anteil der Patienten mit Zirrhose lag in den Studien zwischen 6,9% (Simeprevir-Arm QUEST 2) und 23,2% (Simeprevir-Arm ATTAIN). Damit zeigt sich eine Verschiebung hinsichtlich der schweren Fälle im Vergleich zur Analyse von Hüppe et al., was darauf zurückzuführen ist, dass die Kohortenstudie auch Patienten enthält, die aufgrund des Fibrosestadiums alleine keine zwingende Behandlungsindikation aufweisen.

Die Anzahl der Studienabbrecher war zwischen den Studien sehr ähnlich. Im Simeprevir-Arm brachen zwischen 3,8% (PROMISE) und 13,5% (ATTAIN) der Patienten die Studie ab, im Placebo-Arm lag die Rate der Studienabbrecher zwischen 7,7% (QUEST-1) und 19,8% (ATTAIN).

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Fragestellungen der Studiendesigns durch die grundsätzlich vergleichbaren Patientenpopulationen gegeben.

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 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PROMISE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ATTAIN	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
PILLAR	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
QUEST-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
QUEST-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die PROMISE ist eine randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Studie. Die Patienten wurden in eine von zwei Behandlungsgruppen in einem Zuteilungsverhältnis 2:1 (Simeprevir:Placebo) zentral und unabhängig durch ein interaktives Sprach- und Webdialogsystem (IVRS und IWRS) randomisiert. Die Erzeugung der computergenerierten Randomisierungssequenz wurde adäquat durchgeführt. Die Blockrandomisierung (permutierte Blöcke) wurde stratifiziert nach dem HCV-Genotyp (1a, 1b oder anderer Typ) und dem IL28B-Genotyp (CC, CT oder TT) vorgenommen. Die Patienten und Behandler

waren bis Woche 60 verblindet, nur ein externer HCV-RNA-Monitor war während der Studien nicht verblindet, um im Fall eines Therapiewechsels (RCT-Schema) diesen auch einleiten zu können. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor, somit ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der Studie.

Die ATTAIn ist eine randomisierte, doppelblinde, doppel-dummy, aktivkontrollierte Studie, die die Nicht-Unterlegenheit von Simeprevir gegenüber Telaprevir beides in Kombination mit Ribavirin und Interferon alfa zeigt. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach Genotyp (1a, 1b oder anderer Typ) und Response bei der letzten HCV-Therapie (Partielle Response oder Null-Response) durchgeführt. Patienten wurden durch ein zentrales IVRS/IWRS in einer der beiden Behandlungsgruppen randomisiert. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor, somit ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der Studie.

Die PILLAR ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Die Patienten wurden in eine der fünf Behandlungsgruppen in einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1:1:1 zentral und unabhängig durch ein IWRS und IVRS randomisiert. Die Blockrandomisierung (permutierte Blöcke mit adäquater computergenerierter Randomisierungssequenz) wurde stratifiziert nach der Ethnizität (schwarz, kaukasisch oder andere) und dem Genotyp (1a, 1b oder anderer Typ) durchgeführt. Die Patienten und Behandler waren verblindet, nur ein externer HCV-RNA-Monitor war nicht verblindet, um im Falle eines Therapiewechsels (RCT-Schema) diesen auch einleiten zu können. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor, somit ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der Studie.

Die QUEST-1 ist ebenfalls eine randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Studie. Die Patienten wurden in eine von zwei Behandlungsgruppen in einem Zuteilungsverhältnis 2:1 (Simeprevir:Placebo) zentral und unabhängig durch ein IWRS und IVRS randomisiert. Die Blockrandomisierung (permutierte Blöcke basierend auf einer computergenerierten Randomisierungssequenz) wurde stratifiziert nach dem HCV-Genotyp (1a, 1b oder anderer Typ) und dem IL28B-Genotyp (CC, CT oder TT) durchgeführt. Die Patienten und Behandler waren bis Woche 60 verblindet, nur ein externer HCV-RNA-Monitor war während der Studien nicht verblindet, um im Fall eines Therapiewechsels (RCT-Schema) diesen auch einleiten zu können. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor, somit ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der Studie.

Die QUEST-2 ist ebenfalls eine randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Studie. Die Patienten wurden in eine von zwei Behandlungsgruppen in einem Zuteilungsverhältnis 2:1 (Simeprevir:Placebo) zentral und unabhängig durch ein IWRS und IVRS randomisiert. Die Blockrandomisierung (permutierte Blöcke basierend auf einer computergenerierten Randomisierungssequenz) wurde stratifiziert nach dem HCV-Genotyp (1a, 1b oder anderer Typ) und dem IL28B-Genotyp (CC, CT oder TT) durchgeführt. Die Patienten und Behandler waren bis Woche 60 verblindet, nur ein externer HCV-RNA-Monitor war während der

Studien nicht verblindet, um im Fall eines Therapiewechsels (RCT-Schema) diesen auch einleiten zu können. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor, somit ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial der Studie.

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 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität*	Behandlungsbedingte Symptomatik	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SVR	Unerwünschte Ereignisse
PROMISE	nein	ja	ja	ja	ja
ATTAIN	nein	ja	ja	ja	ja
PILLAR	nein	ja	ja	ja	ja
QUEST-1	nein	ja	ja	ja	ja
QUEST-2	nein	ja	ja	ja	ja
*im Rahmen der Erfassung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse: PROMISE: 1/1 Todesfälle während der Behandlungsphase (Simeprevir-Gruppe / Vergleichsgruppe) ATTAIN: 1/0 Todesfälle während der Behandlungsphase PILLAR: keine Todesfälle QUEST-1: keine Todesfälle QUEST-2: 2/0 Todesfälle während der Behandlungsphase					

Verwendete Daten

Die in diese Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden an Patienten mit chronischer Hepatitis C mit Genotyp 1 durchgeführt, die eine kompensierte Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose) aufweisen. RCT, die Patienten mit Genotyp 4 oder Patienten mit einer HIV-Koinfektion einschlossen, lagen nicht vor. Anhand der Studien QUEST-1, QUEST-2 und PILLAR können Aussagen für therapienaive Patienten gemacht werden. Für die mehrarmige Studie PILLAR mit verschiedenen Simeprevir-Dosierungen, die auch therapienaive-Patienten einschloss, wurde jeweils nur die in der Fachinformation angegebene Dosierung von 150 mg einmal täglich für 12 Wochen betrachtet. Die Studie PROMISE schloss ausschließlich Relapse-Patienten ein. Alle vier Studien ermöglichen einen Vergleich von Simeprevir+Peginterferon alfa+Ribavirin gegen Peginterferon alfa+Ribavirin, in den folgenden Tabellen/Abbildungen immer als Simeprevir bzw. Placebo-Gruppe bezeichnet. Darüber hinaus ermöglicht die Studie ATTAIN einen Vergleich von

Simeprevir+Peginterferon alfa+Ribavirin gegen Telaprevir+Peginterferon alfa+Ribavirin für Non-Responder.

Für jede der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurde überprüft, ob mindestens 80% der Studienpopulation im mit 150 mg Simeprevir behandelten Arm der Zielpopulation entsprechen (Janssen-Cilag GmbH, 2013). Gemäß Zulassung beträgt die Gesamtbehandlungsdauer für naive und Patienten mit Relapse 24 Wochen, für partielle und Null-Responder 48 Wochen. Die der Zulassung entsprechenden Stoppregeln erfordern einen Therapiestopp bei Patienten mit unzureichendem virologischen Ansprechen definiert als

- HCV RNA ≥ 25 IU/mL zur Woche 4 der Behandlung
- HCV RNA detektierbar zur Woche 12 der Behandlung
- HCV RNA detektierbar zur Woche 24 der Behandlung

Für jede Studie wurde die Anzahl an den Patienten, die nicht entsprechend Zulassung behandelt worden sind, berechnet und von der jeweiligen Gesamtpopulation abgezogen. Es wurden demnach zum einen diejenigen naiven Patienten und Relapser (PILLAR, QUEST-1, QUEST-2, PROMISE), die länger als 24 Wochen behandelt worden sind, von der Gesamtzahl der Patienten subtrahiert; zum anderen diejenigen Patienten, die trotz eines gemäß der Regelung geforderten Behandlungsstopps zur Woche 4 oder 12 weiterhin behandelt worden sind (die Stoppregel zu Woche 24 ist für naive Patienten oder Patienten mit Relapse nicht relevant).

In den Studien PILLAR, QUEST-1, QUEST-2, PROMISE entsprachen mindestens 80% der Studienpopulation des Simeprevir-Arms der Zielpopulation (Janssen-Cilag GmbH, 2013):

- PILLAR: 85,70%
- QUEST-1: 89,80%
- QUEST-2: 92,60%
- PROMISE: 93,80%

Die Patienten der Kontrollarme (Peginterferon alfa und Ribavirin) wurden entsprechend der Fachinformationen für Peginterferon alfa und Ribavirin behandelt. Daher kann jeweils die Gesamtpopulation der Studien in die Bewertung des Zusatznutzens eingeschlossen werden.

Für die Studie ATTAIN wurde berechnet, ob die Differenz zwischen der Anzahl der Patienten, die gemäß den Stoppregeln der Studie die Behandlung stoppten und den Patienten, die gemäß Zulassung hätten stoppen müssen, über 20% betrug (Janssen-Cilag GmbH, 2014a). Der Hauptunterschied zwischen den Stoppregeln der Studie und der Zulassung waren die

Kriterien zur Viruslast zur Woche 4 und 12, die Stoppregeln zur Woche 24 unterschieden sich nicht:

- Woche 4 HCV RNA >1000 IU/ml (ATTAIN)
- Woche 4 HCV RNA ≥ 25 IU/ml (Zulassung)
- Woche 12 HCV RNA > 1000 IU/ml (ATTAIN)
- Woche 12 HCV RNA ≥ 25 IU/ml (Zulassung)

Die Differenz lag unter 20%:

- Gesamt: 11,3%
- Null-Responder: 12,8%
- Partial-Responder: 9,0%

Daher kann die Gesamtpopulation der Studie in die Bewertung des Zusatznutzens eingeschlossen werden.

4.3.1.3.1 SVR – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von SVR

Studie	Operationalisierung
PROMISE	• Anteil geheilte Patienten: Erreichte sustained virologic response/SVR (nicht nachweisbare HCV-RNA von unter 25 IU/mL), gemessen 12 Wochen nach geplantem Therapieende • Anteil geheilte Patienten: Erreichte sustained virologic response/SVR (nicht nachweisbare HCV-RNA), gemessen 24 Wochen nach geplantem Therapieende
ATTAIN	• Anteil geheilte Patienten: Erreichte sustained virologic response/SVR (nicht nachweisbare HCV-RNA von unter 25 IU/mL), gemessen 12 Wochen nach geplantem Therapieende
PILLAR	• Anteil geheilte Patienten: Erreichte sustained virologic response/SVR (nicht nachweisbare HCV-RNA von unter 25 IU/mL), gemessen 12 Wochen nach geplantem Therapieende • Anteil geheilte Patienten: Erreichte sustained virologic response/SVR (nicht nachweisbare HCV-RNA), gemessen 24 Wochen nach geplantem Therapieende
QUEST-1	• Anteil geheilte Patienten: Erreichte sustained virologic response/SVR (nicht nachweisbare HCV-RNA von unter 25 IU/mL), gemessen 12 Wochen nach geplantem Therapieende • Anteil geheilte Patienten: Erreichte sustained virologic response/SVR (nicht nachweisbare HCV-RNA), gemessen 24 Wochen nach geplantem Therapieende
QUEST-2	• Anteil geheilte Patienten: Erreichte sustained virologic response/SVR (nicht nachweisbare HCV-RNA von unter 25 IU/mL), gemessen 12 Wochen nach geplantem Therapieende • Anteil geheilte Patienten: Erreichte sustained virologic response/SVR (nicht nachweisbare HCV-RNA), gemessen 24 Wochen nach geplantem Therapieende

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 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SVR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROMISE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ATTAIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PILLAR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
QUEST-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
QUEST-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential in der PILLAR ist niedrig. Sowohl die Virusfreiheit nach 12 und die Virusfreiheit nach 24 Wochen nach geplantem Therapieende waren sekundäre Endpunkte. In diese Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen (ITT-Population), die mindestens eine Studienmedikation erhielten. In den Behandlungsgruppen gab es nach Medikationsbeginn geringe Ausfallraten (Tabelle 4-15). Die Analysen wurden wie vorgesehen und vorab definiert statistisch ausgewertet.

Das Verzerrungspotential in der ATTAIN, PROMISE, QUEST-1 und QUEST-2 ist niedrig. Den primären Endpunkt in diesen Studien stellte die Virusfreiheit bzw. Heilung (nicht nachweisbare HCV-RNA) 12 Wochen nach geplantem Therapieende dar. Darüber hinaus wurde die Virusfreiheit mit Ausnahme der ATTAIN (aufgrund der fehlenden finalen Auswertung) zusätzlich noch 24 Wochen nach tatsächlichem oder geplantem Therapieende gemessen. In diese Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Studienmedikation erhielten (ITT-Population). In den Behandlungsgruppen gab es nach Medikationsbeginn geringe Ausfallraten (Tabelle 4-15). Die Analysen wurden wie vorgesehen und vorab definiert statistisch ausgewertet.

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.

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für SVR12 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	n (%)	% (adjustiert**) [95%-KI]	Behandlungsunterschied		
				Risikodifferenz [95%-KI] p-Wert	Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
Studie mit Relapsen						
PROMISE						
Simeprevir*	260	206 (79,2)	79,6 [74,8;84,4]	43,8 [34,6;53,0]	6,76 [4,25;10,74]	2,20 [1,74;2,78]
Placebo*	133	48 (36,8)	35,8 [27,9;43,7]	<0,001	p<0,0001	p<0,0001
Studie mit Non-Respondern						
ATTAIN						
Simeprevir*	379	203 (53,6)	53,3 [48,9;58,3]	-1,1 [-7,8;5,5]	0,96 [0,72;1,27]	0,98 [0,86;1,12]
Telaprevir*	384	210 (54,7)	54,7 [50,1;59,4]	<0,001***	0,7551	0,7551
Studien mit therapienaiven Patienten						
PILLAR						
Simeprevir*	77	62 (80,5)		14,3 [5,1;28,06]	2,11 [1,01;4,40]	1,22 [1,00;1,48]
Placebo*	77	51 (66,2)		0,0421	0,0470	0,0481
QUEST-1						
Simeprevir*	264	210 (79,5)	79,4 [74,7;84]	29,3 [20,1;38,6]	3,89 [2,47;6,13]	1,59 [1,33;1,91]
Placebo*	130	65 (50,0)	50,1 [42,1;58,1]	<0,001	<0,001	<0,001
QUEST-2						
Simeprevir*	257	209 (81,3)	81,9 [77,2;86,6]	32,2 [23,3;41,2]	4,35 [2,74;6,91]	1,63 [1,36;1,95]
Placebo*	134	67 (50,0)	49,7 [42,0;57,3]	<0,001	<0,001	<0,001
* jeweils in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin; ** nach den Stratifizierungsfaktoren *** p-Wert für die Nichtunterlegenheit (Nichtunterlegenheitsschranke: 12%)						

In jeder der placebo-kontrollierten Studien ergaben sich statistisch signifikant höhere SVR-Raten 12 Wochen nach geplantem Ende der Therapie und somit eine höhere Wirksamkeit von Simeprevir gegenüber Placebo (jeweils in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin). Sowohl die Patienten, die einen Relapse erlitten haben (PROMISE) als auch die therapienaiven Patienten (PILLAR, QUEST-1 und QUEST-2) profitierten signifikant von der Triple-Therapie gegenüber der Kombinationsbehandlung ohne Simeprevir. In der PILLAR-Studie waren es 68 (88,3%), die das Kriterium zur Verkürzung der Therapiedauer erfüllten, davon erreichten 61 (89,7%) Patienten SVR12.

Durch das therapiegesteuerte Therapieschema (siehe 4.3.1.2.1) in allen Studien konnten die Patienten im Simeprevir-Arm ihre Behandlungsdauer verkürzen. In der PROMISE waren es 241 (92,7%) Patienten, die das Kriterium erfüllten, davon hatten 200 (83,0%) eine SVR12. In der QUEST-1 konnten 224 (84,8%) ihre Behandlungsdauer auf 24 Wochen begrenzen, von den 224 Patienten erreichten dann 203 (90,6%) eine SVR12. Ähnliche Ergebnisse waren auch in der QUEST-2 zu finden. Hier erfüllten 235 (91,4%) Patienten das Kriterium zu einer Verkürzung der Therapie, von denen 202 (86,0%) eine SVR12 erreichten.

In der ATTAIN, die die Nichtunterlegenheit von Simeprevir gegenüber Telaprevir an Non-Responder-Patienten untersucht, erreichten ähnlich viele den Endpunkt SVR12 (53,6% in der Simeprevir-Behandlungsgruppe und 54,7% in der Telaprevir-Behandlungsgruppe). Auch zeigten sich zwischen den Behandlungsgruppen ähnliche SVR12-Raten bei Betrachtung der Null-Responder (Simeprevir: 43,6% von 234 Patienten versus Telaprevir: 46,2% von 238 Patienten) und Partial-Responder (Simeprevir: 69,7% von 145 Patienten versus Telaprevir: 68,8% von 146 Patienten).

Zusätzlich zum Anteil an geheilten Patienten, gemessen anhand des SVR12 Wochen nach geplantem Ende, wurde der Anteil der geheilten Patienten 24 Wochen nach geplantem Therapieende erhoben.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für SVR24 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	n (%)	% (adjustiert**) [95%-KI]	Behandlungsunterschied		
				Risikodifferenz [95%-KI] p-Wert	Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Relative Risiko [95%-KI] p-Wert
Studie mit Relapsen						
PROMISE Simeprevir* Placebo*	260 133	201 (77,3) 45 (33,7)	77,7 [72,9;82,6] 33,6 [25,9;41,4]	44,1 [34,9;53,2] <0,001	6,66 [4,20;10,57] p<0;0001	2,28 [1,79;2,92] p<0;0001
Studien mit therapienaiven Patienten						
PILLAR Simeprevir* Placebo*	77 77	62 (80,5) 50 (64,9)	-	15,58 [1,73;29,44] 0,0274	2,23 [1,07;4,65] 0,0318	1,24 [1,02;1,51] 00328
QUEST 1 Simeprevir* Placebo*	264 130	210 (79,5) 64 (49,2)	79,4 [74,7;84,0] 49,3 [41,3;57,3]	30,1 [20,8;39,3] p<0,0001	4,01 [2,54;6,33] <0;001	1,62 [1,34;1,94] <0;001
QUEST 2 Simeprevir* Placebo*	257 134	207 (80,5) 67 (50,0)	81,2 [76,4;85,9] 49,7 [42,0;85,9]	31,5 [22,5;40,5] p<0,0001	4,14 [2,62;6,55] <0;001	1,61 [1,35;1,93] <0;001
* jeweils in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin; ** nach den Stratifizierungsfaktoren bei 149 von 379 bzw. 155 von 384 eingeschlossenen Patienten konnte der SVR24 erhoben werden (der finale Report liegt noch nicht vor)						

Auch anhand des SVR24 zeigten sich in allen vier placebo-kontrollierten Studien statistisch signifikant höhere Heilungsraten unter einer Triple-Therapie gegenüber einer Dual-Therapie.

Bezüglich der vorbehandelten Patienten in der aktiv-kontrollierten ATTAIN-Studie konnte der SVR24 nur an etwa 40% der eingeschlossenen Patienten erhoben werden, da der finale Studienbericht noch nicht vorlag. Daher wurde auf die Darstellung verzichtet.

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.

Die Studien, in denen die therapie-naiven Patienten eingeschlossen wurden (PILLAR, QUEST-1 und QUEST-2), konnten bezogen auf die Heilungsraten 12 und 24 Wochen nach geplantem Therapieende mittels einer Meta-Analyse zusammengefasst werden.

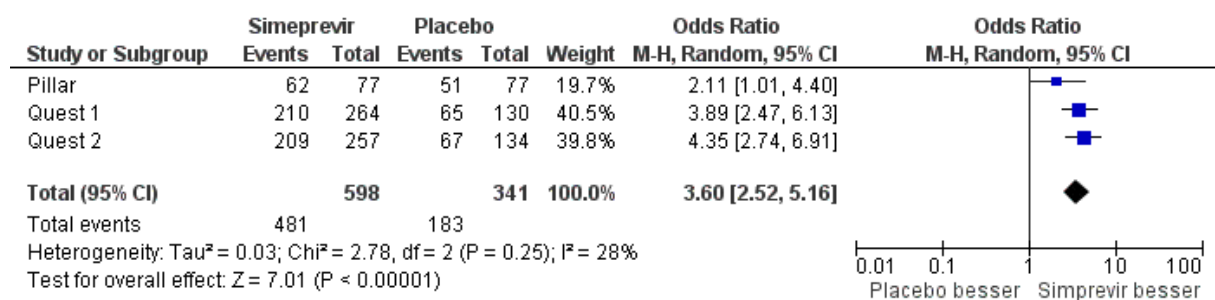


Abbildung 2: Meta-Analyse für SVR12 aus RCT; Simeprevir versus Placebo

In der Meta-Analyse zur Heilungsrate (SVR12) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Triple-Therapie gegenüber der Dual-Therapie bei geringer Heterogenität der Daten ($I^2=28\%$; $p=0,25$).

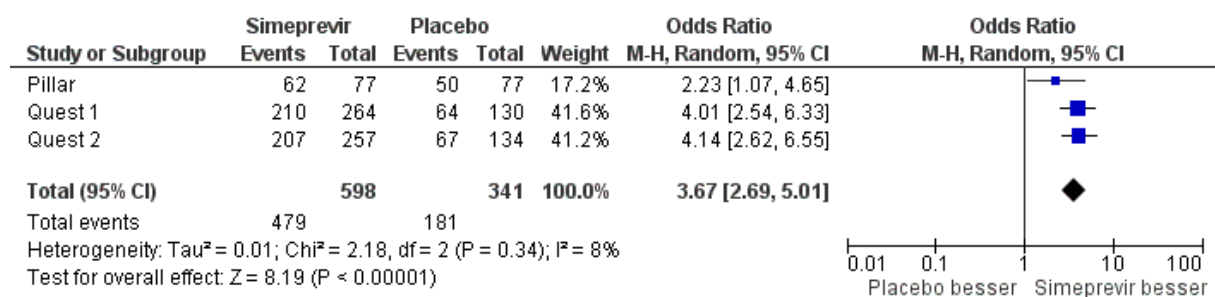


Abbildung 3: Meta-Analyse für SVR24 aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Auch in der Meta-Analyse bezüglich des SVR24 ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Triple-Therapie gegenüber der Dual-Therapie bei moderater Datenlage ($I^2=8\%$; $p=0,34$).

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

4.3.1.3.1.1 Behandlungsbedingte Symptomatik– RCT

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

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

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

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

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

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

Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von behandlungsbedingte Symptomatik

Studie	Operationalisierung
PROMISE	- Anhand des Fatigue Severity Score Over Time (FSS) - Anhand des Depressive Symptom Severity Over Time (CES-D)
ATTAIN	- Anhand des Fatigue Severity Score Over Time (FSS) - Anhand des Depressive Symptom Severity Over Time (CES-D)
PILLAR	Anhand des Fatigue Severity Score Over Time (FSS)
QUEST-1	- Anhand des Fatigue Severity Score Over Time (FSS) - Anhand des Depressive Symptom Severity Over Time (CES-D)
QUEST-2	- Anhand des Fatigue Severity Score Over Time (FSS) - Anhand des Depressive Symptom Severity Over Time (CES-D)

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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für behandlungsbedingte Symptomatik 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
PROMISE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ATTAIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PILLAR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
QUEST-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
QUEST-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Bewertung nach der FSS wird von den Patienten für neun Fatigue-bezogene Fragen entsprechend der Stärke des Zu- oder Widerspruchs ein Punktwert zwischen eins und sieben zugeordnet, der angibt, welche Schwierigkeiten die Patienten aufgrund von Fatigue-Erscheinungen in ihrem Alltag haben. Dabei wird erfragt, ob die Patienten schnell ermüden und ob die Fatigue als hindernder Faktor wahrgenommen wird, ob die Fatigue ihre Motivation und Aktivität im Alltag einschränkt, ob sie sich auf ihr Sozial-, Familien- und Arbeitsleben auswirkt und ob die Fatigue sie von körperlichen Aktivitäten und der Erfüllung von Verpflichtungen abhält. Über alle Fragen wird ein Gesamt-Punktwert gebildet. Dazu müssen mindestens fünf Antworten des jeweiligen Patienten vorliegen, um den Gesamt-Punktwert berechnen zu können. Ein höherer Punktwert zeigt größere Beeinträchtigungen aufgrund von Fatigue an, ein niedrigerer Punktwert zeigt geringere Beeinträchtigungen. Zudem beinhaltet der FSS Fragebogen eine visuelle Analogskala, anhand derer die Patienten ihren Erschöpfungszustand in den letzten zwei vergangenen Wochen zwischen "keine Fatigue" und "maximal vorstellbare Fatigue" auf einer Linie definieren.

Eine Einschätzung zur Beeinträchtigung durch depressive Symptome wurde anhand des CES-D Fragebogens gemessen. Der CES-D ist ein Selbstbeurteilungsinstrument mit 20 Items. Dabei werden sowohl emotionale, motivationale, kognitive, somatische als auch motorisch/interaktionale Beschwerden erfragt. Der Gesamt-Punktwert liegt zwischen 0 und 60, wobei ein höherer Wert eine höhere Beeinträchtigung während der letzten Woche bedeutet.

Die Fragebögen wurden von den Patienten zu Studienbeginn, zu Woche 4, 12, 24, 36, 48, 60 und 72 ausgewertet. Der Fragebogen war für jeden Patienten in einer validierten Übersetzung vorhanden und die Patienten mussten diesen ohne Hilfe von anderen (wie Familie oder Prüfarzte) ausfüllen.

Der FSS und CES-D Fragebogen wurde anhand der Veränderung der AUC von Woche 72 zu Studienbeginn anhand eines stückweise linearen gemischten Modells, mit Behandlung und Zeitpunkte als Faktoren analysiert. In diese Analysen wurden alle Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Studienmedikation erhielten (ITT-Population). In den Behandlungsgruppen gab es nach Medikationsbeginn geringe Ausfallraten (Tabelle 4-15), die Analysen wurden wie vorgesehen und vorab definiert statistisch ausgewertet. Da noch kein finaler Report zur ATTAİN vorhanden ist, wurde der Interim-Report verwendet (es gibt für die ATTAİN nur Daten bis Woche 60).

Da alle Patienten verblindet waren und auch sonst keine verzerrungsbeeinflussenden Punkte gefunden wurden, ist das Verzerrungspotential für alle Studien als niedrig einzustufen.

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 4-24: Ergebnisse für Fatigue Severity Score Over Time (FSS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Simeprevir*			Placebo / Telaprevir*			Behandlungsunterschied
	N	Mittelwert (SE) bzw. [95%-KI]		N	Mittelwert (SE) bzw. [95%-KI]		Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert
Studie mit Relapsen							
PROMISE							
Ausgangswert	250	3,59	0,100	131	3,26	0,119	
Änderung zum Ausgangswert							
Woche 4	247	0,68	0,087	127	0,76	0,129	
Woche 12	242	0,78	0,096	124	1,01	0,139	
Woche 24	238	0,92	0,095	121	1,03	0,137	
Woche 36	232	-0,16	0,103	110	0,88	0,146	
Woche 48	227	-0,28	0,108	115	1,00	0,155	
Woche 60	232	-0,40	0,104	113	0,10	0,145	
Woche 72	238	-0,49	0,108	114	-0,20	0,129	
AUC zu Woche 72**							
	257	263,4 [253,3;273,8]		130	292,0 [279,6;306,2]		-29,4 [-43,8;-15,1]; p<0,0001 Hedges' g: -0,43 [-0,64;-0,22]
Studie mit Non-Respondern							
ATTAIN							
Ausgangswert	375	3,1	0,08	382	3,1	0,08	
Änderung zum Ausgangswert							
Woche 4	360	0,75	0,086	365	0,92	0,085	
Woche 12	349	0,70	0,090	345	1,16	0,098	
Woche 24	345	0,56	0,086	348	0,48	0,093	
Woche 36	350	0,48	0,082	351	0,50	0,091	
Woche 48	335	0,48	0,091	345	0,48	0,093	
Woche 60	332	-0,20	0,084	330	-0,25	0,075	
Woche 72	130	-0,21	0,134	138	-0,64	0,128	
AUC zu Woche 60**							
	378	211,3 [202,9;219,7]		381	220,1 [211,7;228,5]		-8,8 [-20,7;3,1] p=0,146

Studie Gruppe	Simeprevir*			Placebo / Telaprevir*			Behandlungsunterschied
	N	Mittelwert (SE) bzw. [95%-KI]		N	Mittelwert (SE) bzw. [95%-KI]		Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert
Studien mit therapienaiven Patienten							
PILLAR							
Ausgangswert	47	2,94	0,201	50	3,20	0,210	
Änderung zum Ausgangswert							
Woche 4	46	1,12	0,190	50	0,00	0,000	
Woche 12	47	1,35	0,213	49	0,78	0,198	
Woche 24	41	1,42	0,245	46	1,07	0,206	
Woche 36	37	0,11	0,259	48	1,25	0,237	
Woche 48	39	-0,24	0,250	45	1,08	0,272	
Woche 60	38	-0,48	0,237	43	1,19	0,267	
Woche 72	40	-0,54	0,216	43	-0,15	0,186	
AUC zu Woche 72**							
	47	245,74 [228,47;263,00]		50	283,93 [266,68;301,18]		-38,2 [-61,38;-15,00]; p=0,001 Hedges' g: -0,65 [-1,06;-0,24]
QUEST-1							
Ausgangswert	263	3,5 (0,10)		130	3,3 (0,13)		
Änderung zum Ausgangswert							
Woche 4	255	0,63	0,085	130	0,74	0,122	
Woche 12	252	0,76	0,092	127	0,71	0,122	
Woche 24	251	0,63	0,096	119	0,63	0,145	
Woche 36	243	-0,24	0,098	114	0,75	0,147	
Woche 48	236	-0,32	0,096	115	0,51	0,163	
Woche 60	240	-0,36	0,092	119	-0,05	0,138	
Woche 72	235	-0,50	0,096	118	-0,21	0,145	
AUC zu Woche 72**							
	260	250,5 [239,8;261,2]		130	274,3 [260,8;287,8]		-23,8 [-38,0;-9,6], p<0,001 Hedges' g: -0,35 [-0,56;-0,14]
QUEST-2							
Ausgangswert	255	3,14	0,095	132	3,06	0,137	
Änderung zum Ausgangswert							
Woche 4	252	0,81	0,096	130	0,74	0,131	
Woche 12	244	1,07	0,098	127	1,06	0,138	
Woche 24	236	1,01	0,107	121	0,76	0,166	
Woche 36	237	-0,14	0,100	116	0,79	0,169	

Studie Gruppe	Simeprevir*			Placebo / Telaprevir*			Behandlungsunterschied
	N	Mittelwert (SE) bzw. [95%-KI]		N	Mittelwert (SE) bzw. [95%-KI]		Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert
Woche 48	235	-0,26	0,099	112	0,60	0,173	
Woche 60	236	-0,32	0,092	116	-0,16	0,150	
Woche 72	237	-0,56	0,092	113	-0,30	0,155	
AUC zu Woche 72**							
	256	240,7 (230,1;251,3)		133	259,5 (246,1;273,0)		-18,8 [-33,5;-4,2]; p=0,012 Hedges' g: -0,27 [-0,48;-0,06]
* jeweils in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin							
** Area under the curve (AUC72/AUC60): stückweise lineares gemischtes Modell, mit Behandlung und Zeitpunkte als Faktoren							

Betrachtet man Fatigue gemessen anhand des FSS während der Behandlung (mittels der AUC), so konnte in allen placebo-kontrollierten Studien eine Überlegenheit von der Triple-Therapie gegenüber der Dual-Therapie gezeigt werden. Anhand des Hedges'g zeigte sich auch in der PILLAR und in der PROMISE ein klinisch relevanter Unterschied. In der aktiv-kontrollierten ATTAIN-Studie konnte kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden.

Um den Verlauf der FSS besser beurteilen zu können, werden die Graphiken der einzelnen Studien dargestellt. In allen placebo-kontrollierten Studien gibt es bis Woche 24 in jeweils beiden Behandlungsarmen einen Anstieg der FSS, danach sieht man im Simeprevir-Arm einen Rückgang. Ein Rückgang im Placebo-Arm ist erst in Woche 60 zu beobachten.

In der ATTAIN zeigt sich ein Anstieg der FSS im Simeprevir-Arm bis Woche 4, danach erfolgt bereits ein Rückgang. Im Telaprevir-Arm erfolgt dieser Rückgang hingegen erst nach Woche 12.

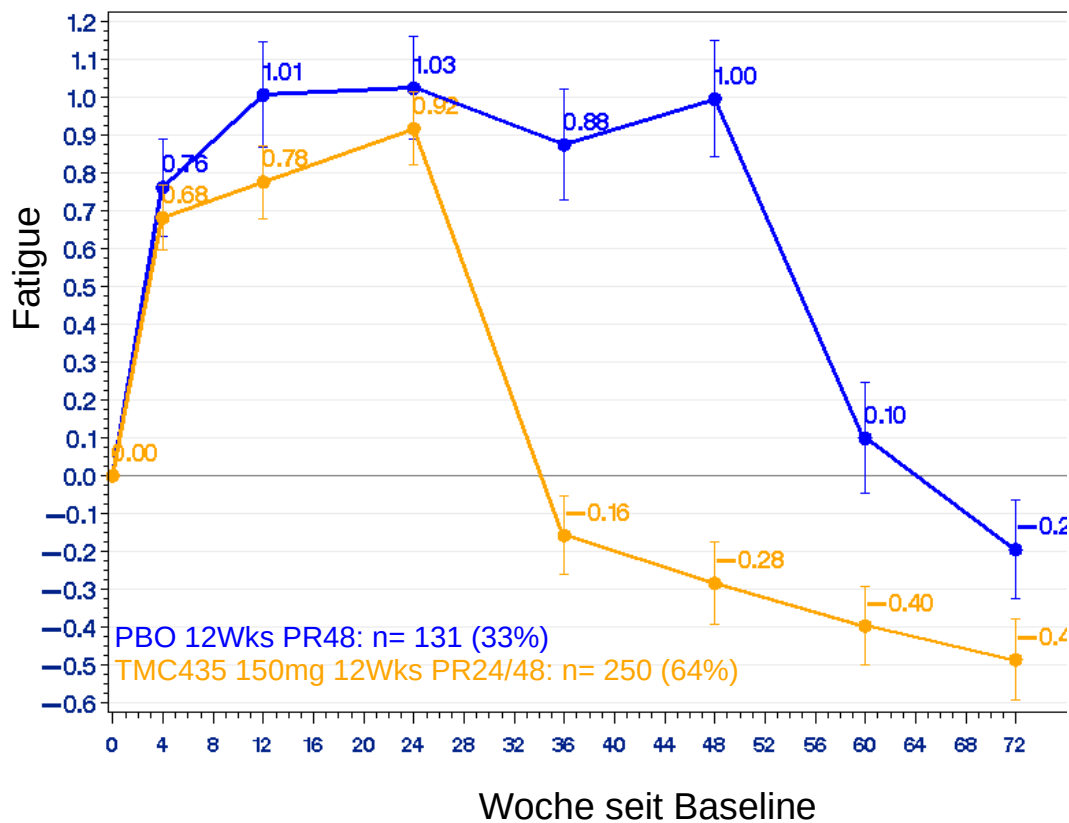


Abbildung 4: Verlauf des FSS; Simeprevir versus Placebo (PROMISE)

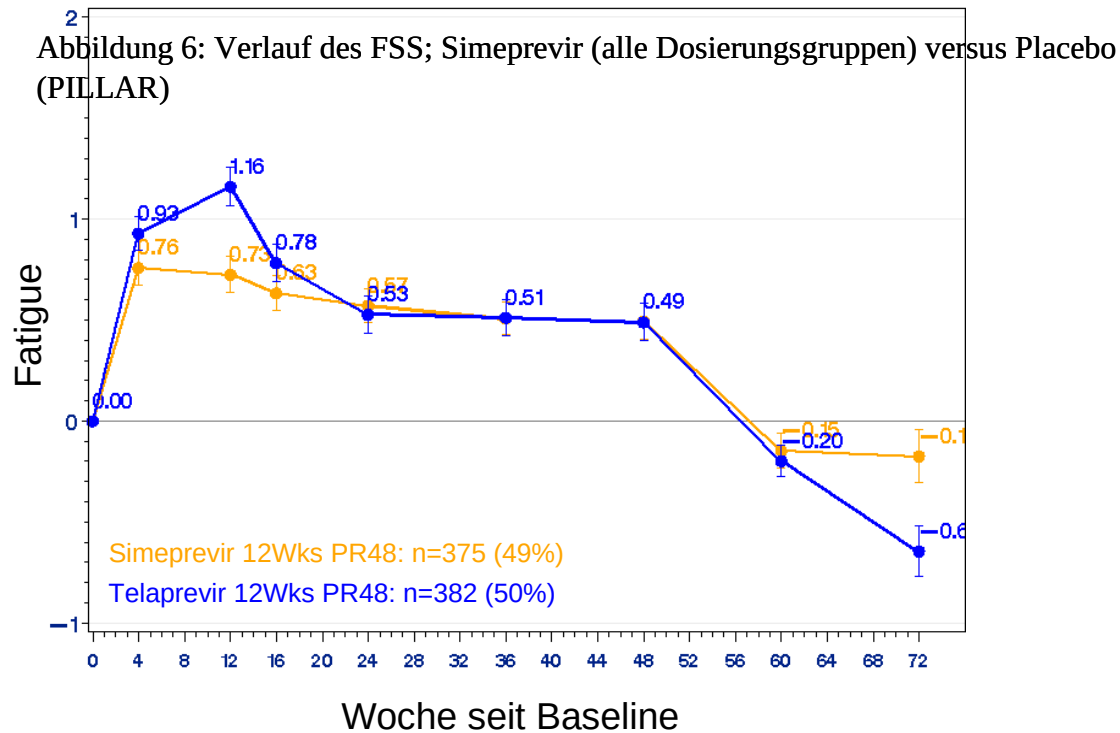


Abbildung 5: Verlauf des FSS; Simeprevir versus Placebo (ATTAIN)

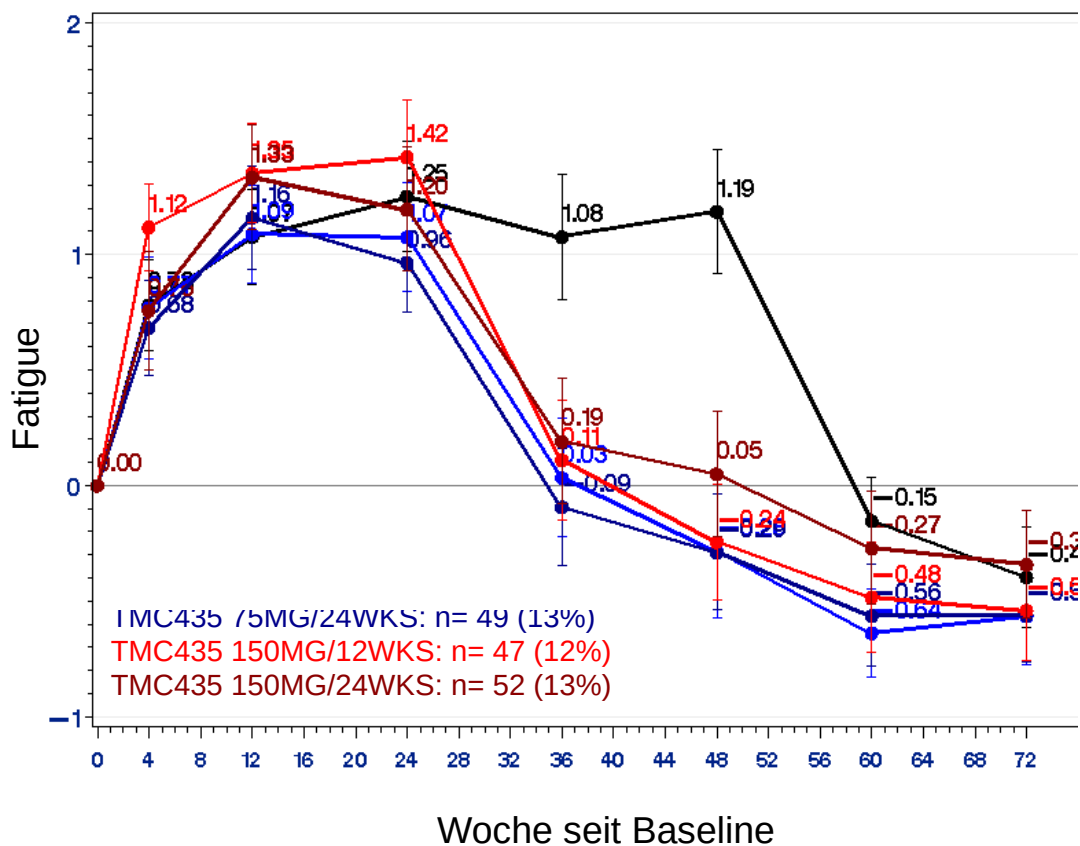


Abbildung 6: Verlauf des FSS; Simeprevir (alle Dosierungsgruppen) versus Placebo (PILLAR)

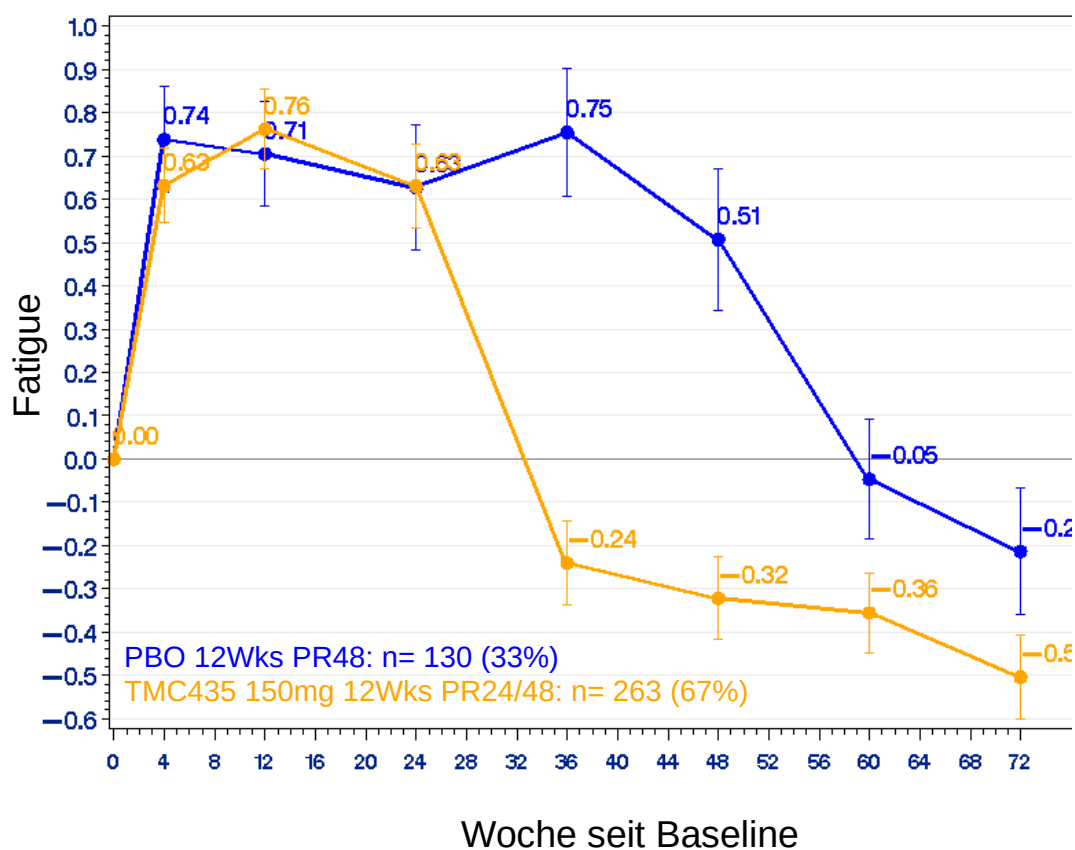


Abbildung 7: Verlauf des FSS; Simeprevir versus Placebo (QUEST-1)

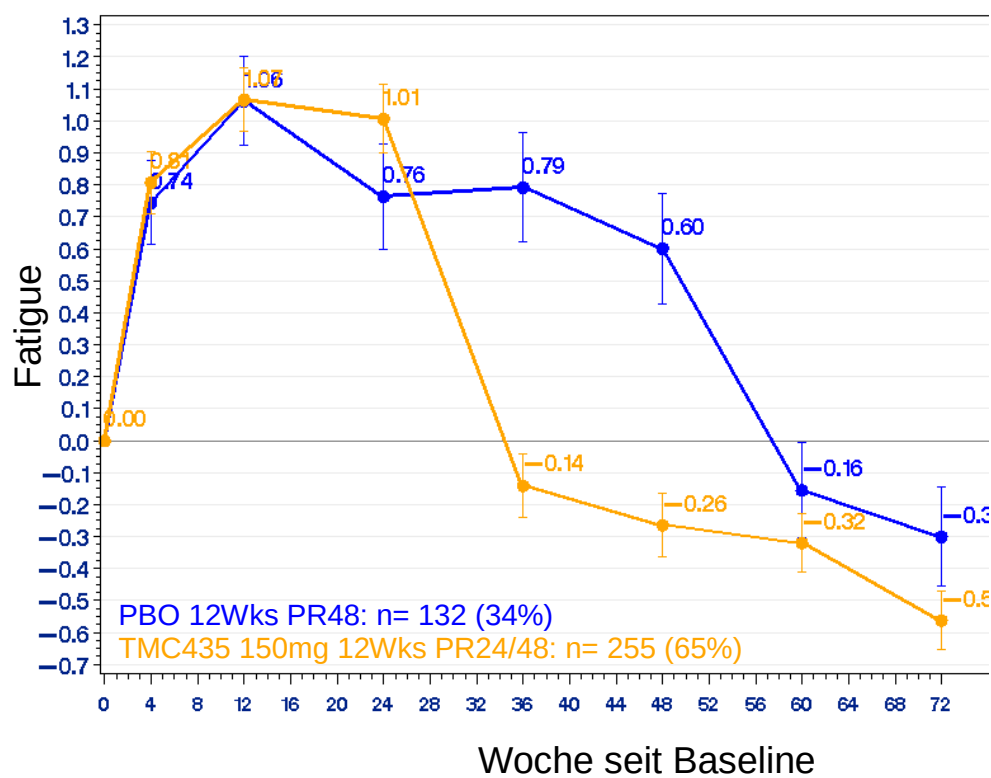


Abbildung 8: Verlauf des FSS; Simeprevir versus Placebo (QUEST-2)

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Depressive Symptom Severity Over Time (CES-D) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Simeprevir*			Placebo / Telaprevir*			Behandlungsunterschied
	N	Mittelwert (SE) bzw. [95%-KI]		N	Mittelwert (SE) bzw. [95%-KI]		Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert
Studie mit Relapsen							
PROMISE							
Ausgangswert	250	14,41	0,419	130	13,17	0,581	
Änderung zum Ausgangswert							
Woche 4	248	3,28	0,439	125	3,96	0,619	
Woche 12	240	4,24	0,481	122	5,71	0,705	
Woche 24	231	5,26	0,549	116	4,69	0,735	
Woche 36	233	0,96	0,460	111	5,00	0,731	
Woche 48	228	0,61	0,457	114	6,05	0,799	
Woche 60	231	0,09	0,416	110	1,41	0,744	
Woche 72	238	0,25	0,548	111	0,34	0,636	
AUC zu Woche 72**							
	257	1167,3 [1121,8;1212,7]		130	1265,6 [1205,6;1325,6]		-98,3[-165,7;-30,9]; p=0,004 Hedges' g: -0,31 [-0,52;-0,1]
Studie mit Non-Respondern							
ATTAIN							
Ausgangswert	374	13,50	0,389	378	13,43	0,356	
Änderung zum Ausgangswert							
Woche 4	357	3,34	0,439	356	4,10	0,0408	
Woche 12	345	4,02	0,439	339	5,90	0,462	
Woche 16	300	3,48	0,526	312	3,93	0,448	
Woche 24	345	2,74	0,498	344	3,08	0,452	
Woche 36	348	3,44	0,453	344	3,93	0,443	
Woche 48	335	3,41	0,493	341	4,04	0,468	
Woche 60	333	1,02	0,492	327	1,94	0,450	
Woche 72	129	0,89	0,682	235	0,52	0,650	
AUC zu Woche 60**							
	378	988,2 [948,4;1028,0]		380	1021,9 [982,2;1061,7]		-33,7 [-90,0;22,5] p=0,2411

Studie Gruppe	Simeprevir*			Placebo / Telaprevir*			Behandlungsunterschied
	N	Mittelwert (SE) bzw. [95%-KI]		N	Mittelwert (SE) bzw. [95%-KI]		Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert
Studien mit therapienaiven Patienten							
QUEST-1							
Ausgangswert	261	15,20	0,473	130	15,50	0,616	
Änderung zum Ausgangswert							
Woche 4	253	3,83	0,498	130	2,55	0,606	
Woche 12	250	4,19	0,557	127	3,40	0,708	
Woche 24	249	3,82	0,592	118	2,92	0,704	
Woche 36	242	0,52	0,500	115	2,18	0,708	
Woche 48	233	0,29	0,519	115	3,78	0,688	
Woche 60	238	0,26	0,506	119	1,45	0,738	
Woche 72	233	0,32	0,495	117	0,11	0,699	
AUC zu Woche 72**							
	260	1268,2 [1198,5;1337,89]		130	1224,0 [1169,6;1278,5]		-44,1 [-118,6;30,4], p=0,246
QUEST-2							
Ausgangswert	254	15,15	0,479	132	14,44	0,658	
Änderung zum Ausgangswert							
Woche 4	250	4,11	0,430	129	4,46	0,845	
Woche 12	242	5,03	0,511	126	5,08	0,786	
Woche 24	237	5,08	0,534	121	4,64	0,933	
Woche 36	234	0,39	0,512	114	4,17	1,006	
Woche 48	233	-0,11	0,484	111	3,57	0,984	
Woche 60	233	-1,03	0,489	116	-0,42	0,834	
Woche 72	233	-0,96	0,504	113	0,81	0,903	
AUC zu Woche 72**							
	256	1208,7 [1157,7;1259,7]		133	1276,8 [1210,4;1343,3]		-68,1 [-142,9;6,6], p=0,074
* jeweils in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin							
** Area under the curve (AUC72/AUC60): stückweise lineares gemischtes Modell, mit Behandlung und Zeitpunkte als Faktoren							

Der CES-D wurde in der PROMISE, QUEST-1 und QUEST-2 anhand der AUC erhoben. Während in der PROMISE ein signifikanter Vorteil von Simeprevir gezeigt werden konnte, war dieser signifikante Vorteil in der QUEST-1 und QUEST-2 nicht mehr vorhanden. Um zu verdeutlichen, dass die Patienten im Simeprevir-Arm während der 72-wöchigen Studienphase

weniger durch depressive Symptome beeinträchtigt waren, sind im Folgenden der Verlauf der Werte des CES-D dargestellt:

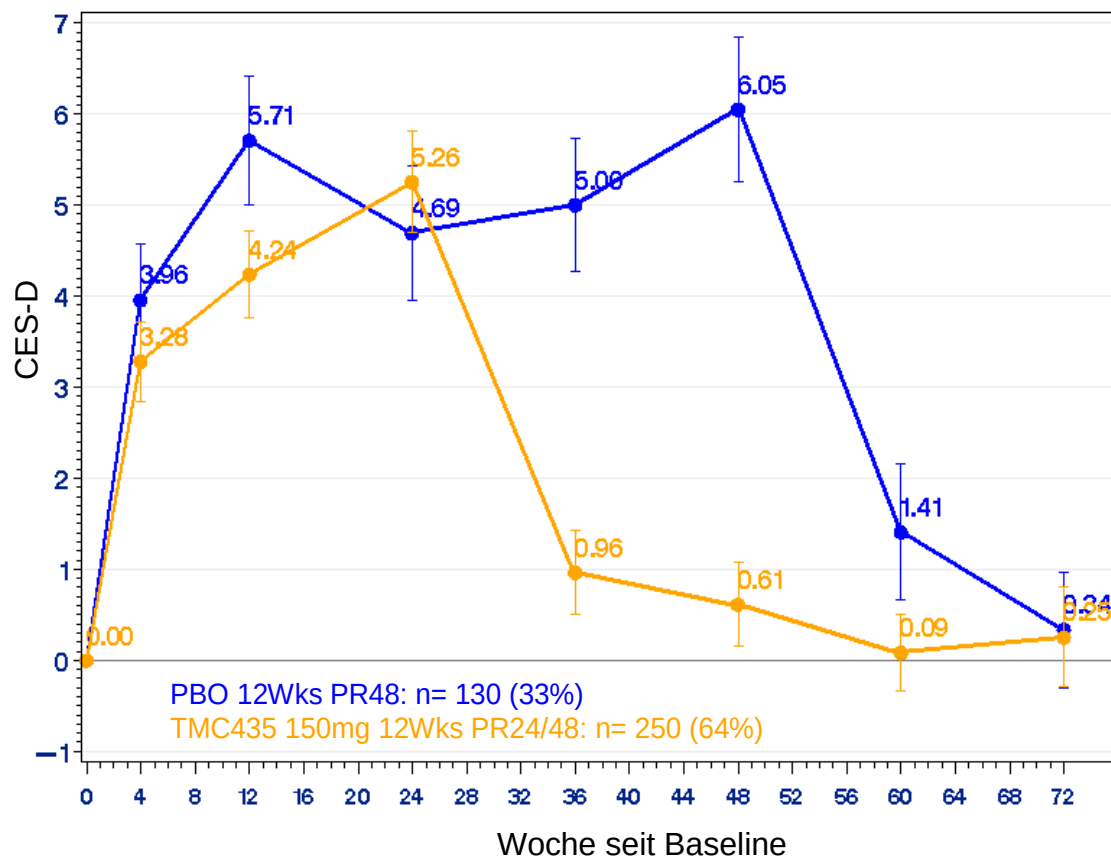
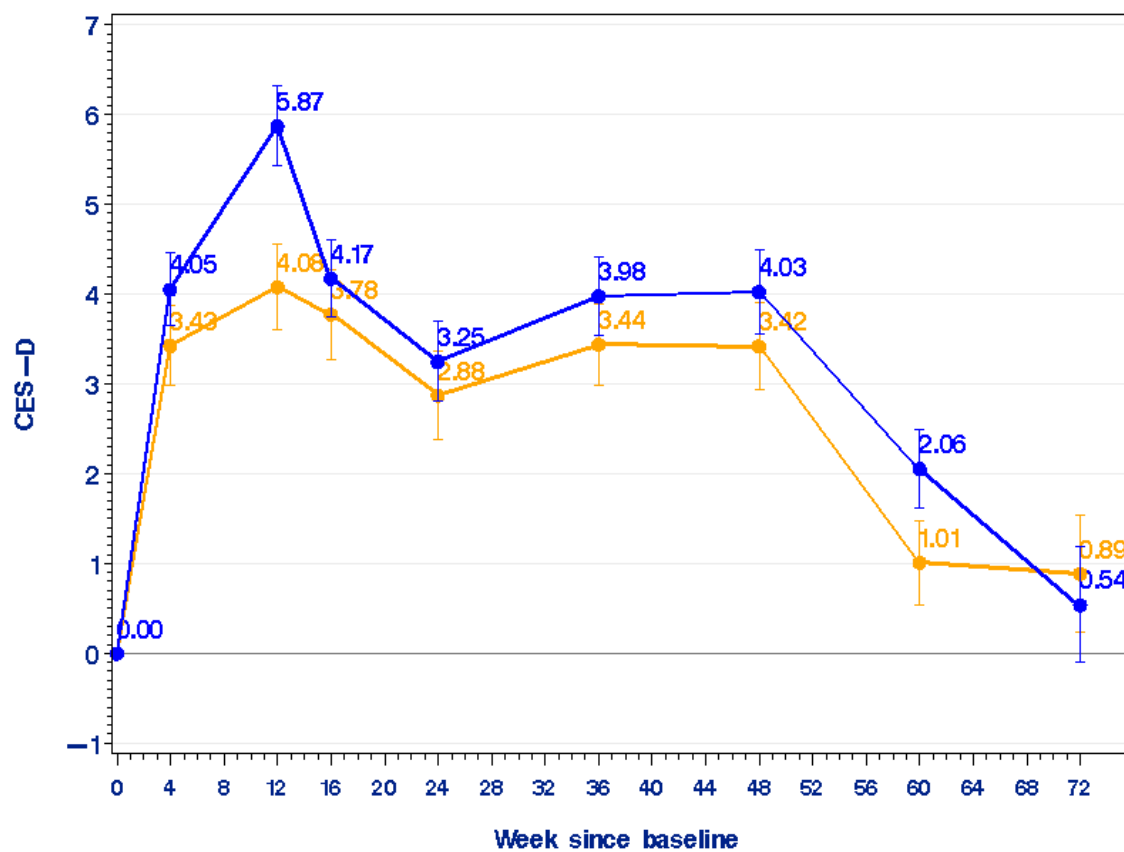


Abbildung 9: Verlauf des CES-D; Simeprevir versus Placebo (PROMISE)



Simeprevir 12Wks PR48: n=374 (49%)

Telaprevir 12Wks PR48: n=378 (50%)

Abbildung 10: Verlauf des CES-D; Simeprevir versus Telaprevir (ATTAIN)

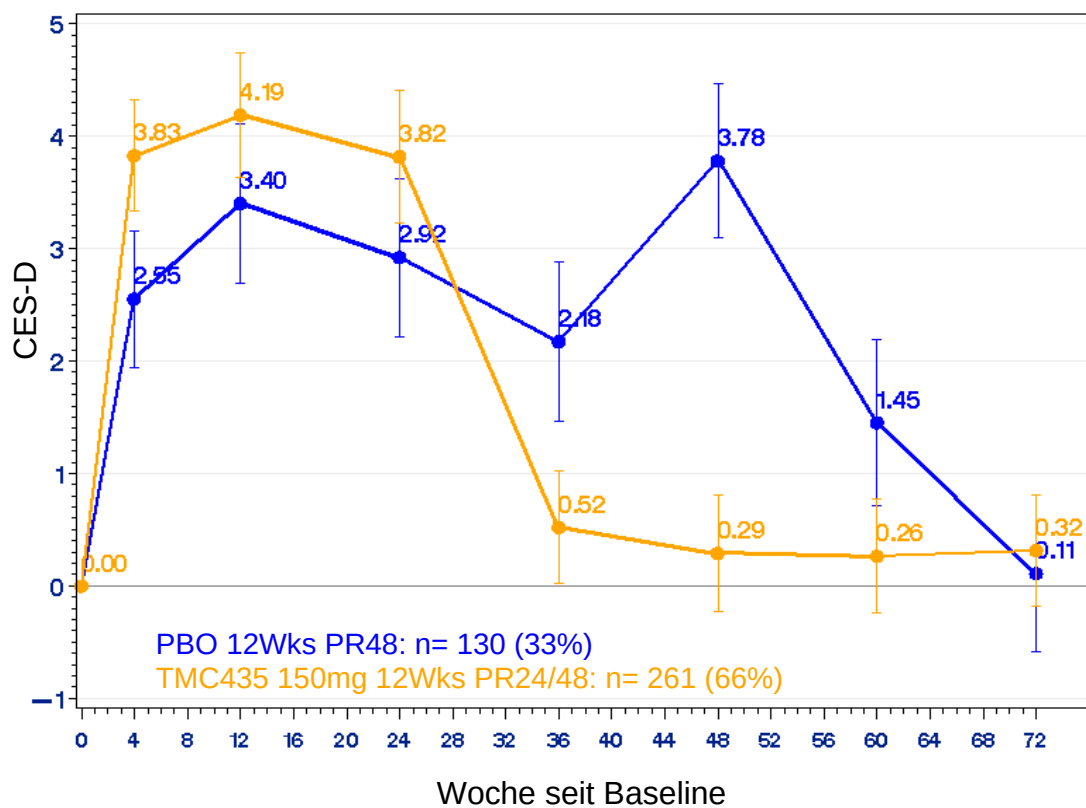


Abbildung 11: Verlauf des CES-D; Simeprevir versus Placebo (QUEST-1)

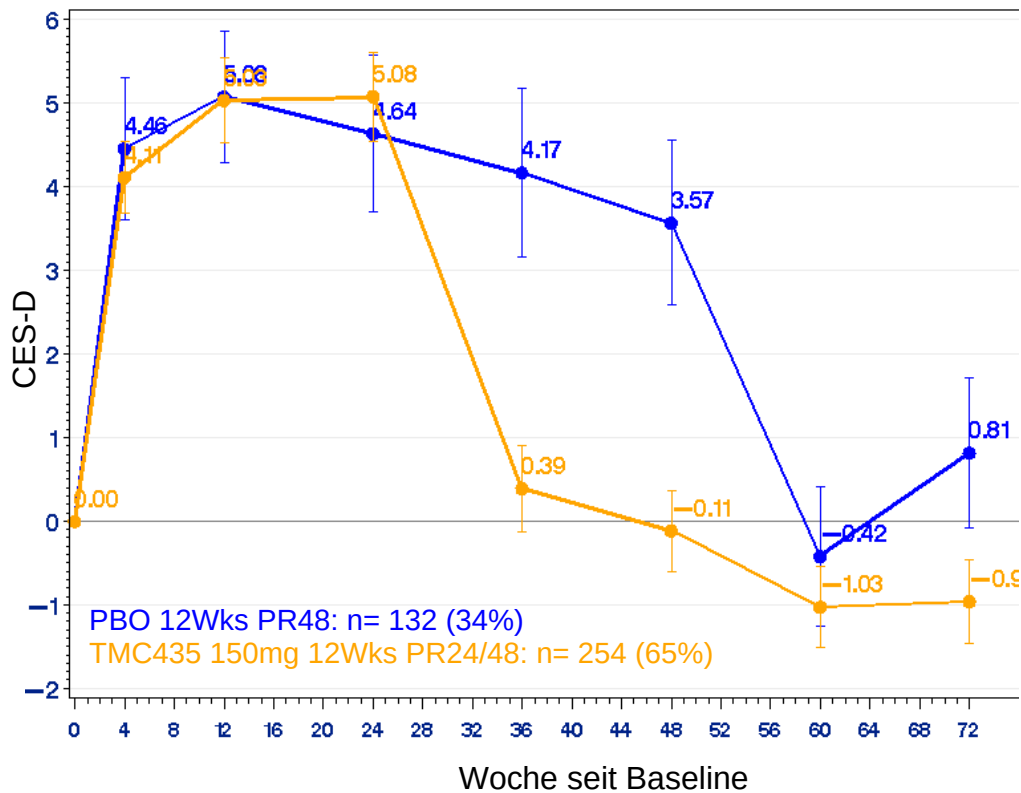


Abbildung 12: Verlauf des CES-D; Simeprevir versus Placebo (QUEST-2)

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.

Die Studien, in denen die therapienaiven Patienten eingeschlossen wurden (PILLAR, QUEST-1 und QUEST-2), konnten für den FSS mittels einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Für den CES-D standen nur die QUEST-1 und QUEST-2 zur Verfügung.

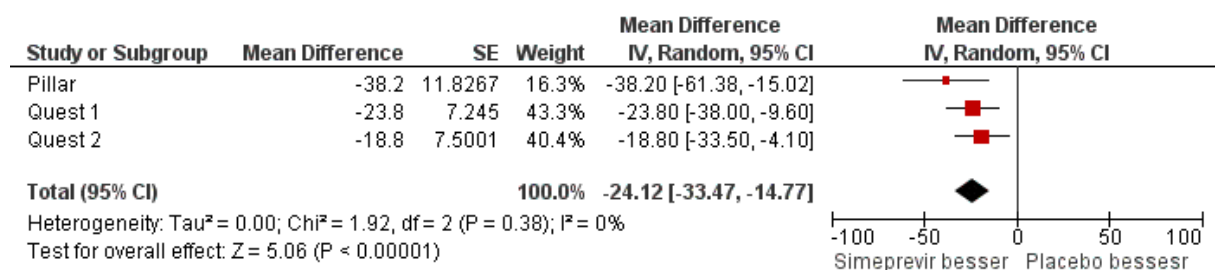


Abbildung 13: Meta-Analyse für FSS aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Bezüglich der behandlungsbedingten Symptomatik anhand des FSS ergab die Meta-Analyse bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,38$) einen signifikanten Vorteil zugunsten der Triple-Therapie. Das Hedges' g der Meta-Analyse beträgt -0,36 [-0,53;-0,19].

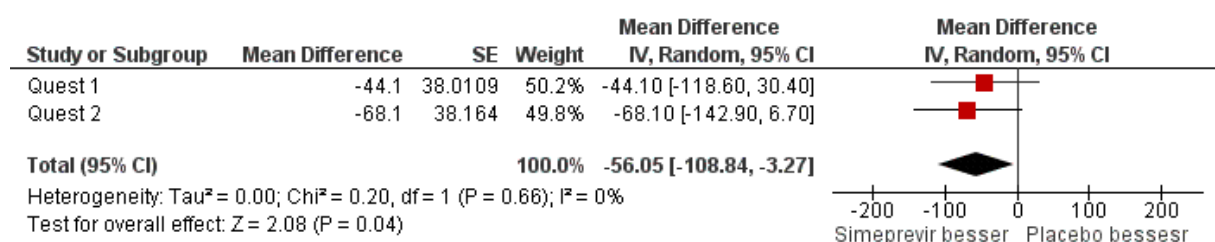


Abbildung 14: Meta-Analyse für CES-D aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Die Meta-Analyse bezüglich des CES-D ergab einen signifikanten Vorteil bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,66$) zugunsten der Triple-Therapie (Hedges' g: -0,16 [-0,31;-0,01]).

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

4.3.1.3.1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
PROMISE	- Anhand des EQ-5D (EQ5D, EQ-5D (VAS)) - Anhand des Work Productivity and Activity Impairment Over Time (WPAI)
ATTAIN	- Anhand des EQ-5D (EQ5D, EQ-5D (VAS)) - Anhand des Work Productivity and Activity Impairment Over Time (WPAI)
PILLAR	Anhand des EQ-5D (EQ5D, EQ-5D (VAS))
QUEST-1	- Anhand des EQ-5D (EQ5D, EQ-5D (VAS)) - Anhand des Work Productivity and Activity Impairment Over Time (WPAI)
QUEST-2	- Anhand des EQ-5D (EQ5D, EQ-5D (VAS)) - Anhand des Work Productivity and Activity Impairment Over Time (WPAI)

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität 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
PROMISE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ATTAIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PILLAR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
QUEST-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
QUEST-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der EuroQol-Fragebogen (EQ-5D) ist ein standardisiertes, nicht erkrankungsspezifisches Selbstbeurteilungsinstrument zur Beschreibung und Bewertung der gesundheitsbezogenen

Lebensqualität (Hensley et al., 2005). Der Fragebogen beinhaltet fünf Dimensionen (Mobilität, Selbstpflege, Alltagsaktivitäten, Schmerz/Unwohlsein und Angst/Depressionen), die der Patient anhand von jeweils drei Schweregraden bewerten soll. Zusätzlich wird der persönliche aktuelle Gesundheitszustand anhand einer visuellen Skala (VAS) beurteilt, wobei 0 das schlechteste und 100 mm das beste Ergebnis ist (Brooks, 1996). Zur Berechnung des Total Utility Scores wurde das UK Time Trade-Off Wert-Set verwendet. Der EQ-5D soll die anderen Instrumente zur Messung der Lebensqualität ergänzen und als Bezugsgröße zur Allgemeinbevölkerung dienen.

Der WPAI ist ein Fragebogen zur Beeinträchtigung der Arbeitsproduktivität und Aktivitäten und besteht aus sechs Items. Unter anderem wird die Frage gestellt, wie viel Arbeitszeit wegen gesundheitlicher Probleme in den letzten sieben Tagen versäumt wurde oder wie stark sich die gesundheitlichen Probleme auf die Fähigkeiten ausgewirkt haben, den normalen täglichen Aktivitäten nachzugehen. Der WPAI Productivity score umfasst die Werte von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert eine größere Beeinträchtigung impliziert. Dieser Wert ist für alle Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben, verfügbar. Bei Patienten, die während der Studien nicht beschäftigt / angestellt waren, basierte der Wert auf der Frage 6 (Wie stark haben sich Ihre gesundheitlichen Probleme in den letzten sieben Tagen auf Ihre Fähigkeit ausgewirkt, Ihren normalen täglichen Aktivitäten nachzugehen, ausgenommen Berufstätigkeit?).

Der EQ-5D und der WPAI wurden (mit Ausnahme in der PILLAR-Studie) mittels der Veränderung der AUC von Woche 72 zu Studienbeginn anhand eines stückweise linearen gemischten Modells mit den Faktoren Behandlung und Zeitpunkte analysiert. In der PILLAR wurde die Veränderung des EQ-5D anhand der Veränderung des Wertes zu einem bestimmten Zeitpunkt in Bezug auf den Ausgangswert gemessen. In diese Analysen wurden alle Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Studienmedikation erhielten (ITT-Population). In den Behandlungsgruppen gab es nach Medikationsbeginn geringe Ausfallraten (Tabelle 4-15). Die Analysen wurden wie vorgesehen und vorab definiert statistisch ausgewertet.

Beide Fragebögen wurden von den Patienten zu Studienbeginn, zu Woche 4, 12, 24, 36, 48, 60 und 72 ausgewertet. Der Fragebogen war für jeden Patienten in einer validierten Übersetzung vorhanden und die Patienten mussten diesen ohne Hilfe von anderen (wie Familie oder Prüfarzte) ausfüllen.

Da alle Patienten verblindet waren und auch sonst keine verzerrungsbeeinflussenden Punkte gefunden wurden, ist das Verzerrungspotential für alle Studien als niedrig einzustufen.

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 4-28: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D (VAS)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Simeprevir*			Placebo / Telaprevir*			Behandlungsunterschied
	N	Mittelwert (SE) bzw. [95%-KI]		N	Mittelwert (SE) bzw. [95%-KI]		Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert
Studie mit Relapsern							
PROMISE – Ausgangswert							
	249	78,89	1,008	129	81,16	1,308	
Änderung zum Ausgangswert							
Woche 4	245	-7,19	0,899	125	-7,46	1,340	
Woche 12	241	-9,61	1,016	119	-12,39	1,616	
Woche 24	234	-9,75	1,145	117	-13,93	1,650	
Woche 36	229	0,63	0,973	110	-11,46	1,745	
Woche 48	225	2,04	1,062	113	-10,94	1,818	
Woche 60	229	2,76	0,967	111	0,55	1,557	
Woche 72	235	3,28	1,150	112	0,57	1,514	
PROMISE – AUC zu Woche 72**							
	260	5541,4 [5431,2;5651,6]		133	5189,4 [5045,6;5333,1]		352,0 [193,4;510,6], p<0,001 Hedges’ g: 0,47 [0,25;0,68]
Studie mit Non-Respondern							
ATTAIN							
Ausgangswert	348	79,8	0,92	363	78,7	0,83	
Änderung zum Ausgangswert							
Woche 4	320	-6,1	0,97	329	-9,5	0,98	
Woche 12	311	-8,6	1,12	306	-13,2	1,20	
Woche 24	303	-6,9	1,07	318	-6,7	1,03	
Woche 36	303	-5,7	1,09	312	-6,1	1,09	
Woche 48	295	-5,1	1,10	309	-5,1	1,10	
Woche 60	296	2,0	0,92	297	1,2	1,00	
Woche 72	116	1,9	1,76	122	0,7	1,57	
AUC zu Woche 60**							
	378	4454,4 [4364,1;4544,7]		380	4313,3 [4223,2;4403,5]		141,1 [13,5;268,7] p=0,03 Hedges’ g: 0,15 [0,01;0,30]

Studien mit therapienaiven Patienten							
PILLAR - Ausgangswert	77	84,36	1,642	76	83,45	1,422	
Änderung zum Ausgangswert							
Woche 24	66	-14,80	2,597	72	-16,00	2,365	
Woche 48	67	-1,52	1,843	66	-11,32	2,491	
Woche 72	67	1,51	1,842	68	-0,66	1,645	
QUEST-1 - Ausgangswert	257	81,56	1,015	130	78,15	1,398	
Änderung zum Ausgangswert							
Woche 4	248	-6,34	1,044	130	-4,65	1,583	
Woche 12	244	-8,23	1,069	126	-6,48	1,566	
Woche 24	245	-5,64	1,110	117	-5,65	1,660	
Woche 36	237	0,41	1,090	114	-5,60	1,692	
Woche 48	232	1,61	1,061	117	-4,59	1,822	
Woche 60	233	2,52	0,985	117	1,94	1,592	
Woche 72	228	3,81	0,977	116	4,10	1,576	
QUEST-1 – AUC zu Woche 72**							
	257	5727,8 [5624,9;5830,6]	130	5504,6 [5370,2;5638,9]	223,2 [75,1;371,3], p<0,001 Hedges' g 0,32 [0,11;0,53]		
QUEST-2 – Ausgangswert							
	252	82,79	0,993	131	83,57	1,213	
QUEST-2 – Änderung zum Ausgangswert							
Woche 4	248	-8,97	1,108	126	-8,06	1,618	
Woche 12	242	-11,43	1,136	122	-9,46	1,374	
Woche 24	230	-8,40	1,227	118	-9,42	1,601	
Woche 36	235	0,77	1,006	114	-8,13	1,571	
Woche 48	230	2,33	1,033	113	-5,22	1,549	
Woche 60	232	3,19	1,017	115	0,83	1,418	
Woche 72	234	3,88	0,961	110	-0,30	1,871	
QUEST-2 – AUC zu Woche 72**							
	252	5786,3 [5680,6;5892,0]	131	5581,1 [5444,6;5717,59]	205,189 [52,5;357,9], p=0,008 Hedges' g 0,28 [0,07;0,50]		
* jeweils in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin							
** Area under the curve (AUC72/AUC60): stückweise lineares gemischtes Modell, mit Behandlung und Zeitpunkte als Faktoren							

In der PROMISE, QUEST-1 und QUEST-2 wurde der EQ-5D (VAS) mittels der Fläche unter der (Konzentrations-Zeit-) Kurve berechnet. In all diesen Studien gab es statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Triple-Therapie gegenüber Placebo. In der PILLAR wurde keine AUC angegeben. Der EQ-5D (VAS)-Ausgangswert war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar und verschlechterte sich zunächst. Während sich unter Simeprevir-Behandlung zur Woche 48 nur noch eine geringere Verschlechterung der Lebensqualität zeigte, war diese unter Dual-Therapie zu diesem Zeitpunkt noch deutlich ausgeprägter. Der Behandlungsunterschied war zur Woche 48 zugunsten der Triple-Therapie statistisch signifikant. In Woche 72 war der Wert in beiden Gruppen wiederum vergleichbar zu Studienbeginn. Im Folgenden sind die Verläufe des EQ-5D (VAS) der jeweils einzelnen Behandlungsgruppen für die Studien über die gesamte Studiendauer dargestellt.

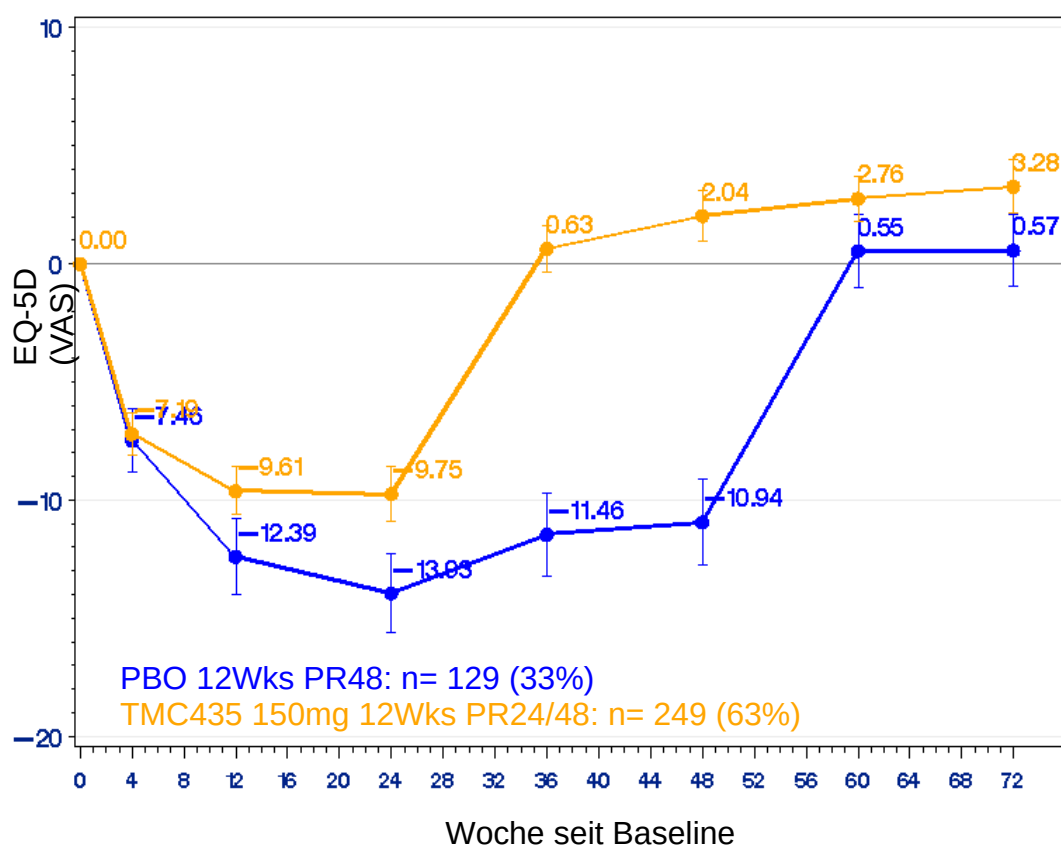


Abbildung 15: Verlauf des EQ-5D (VAS); Simeprevir versus Placebo (PROMISE)

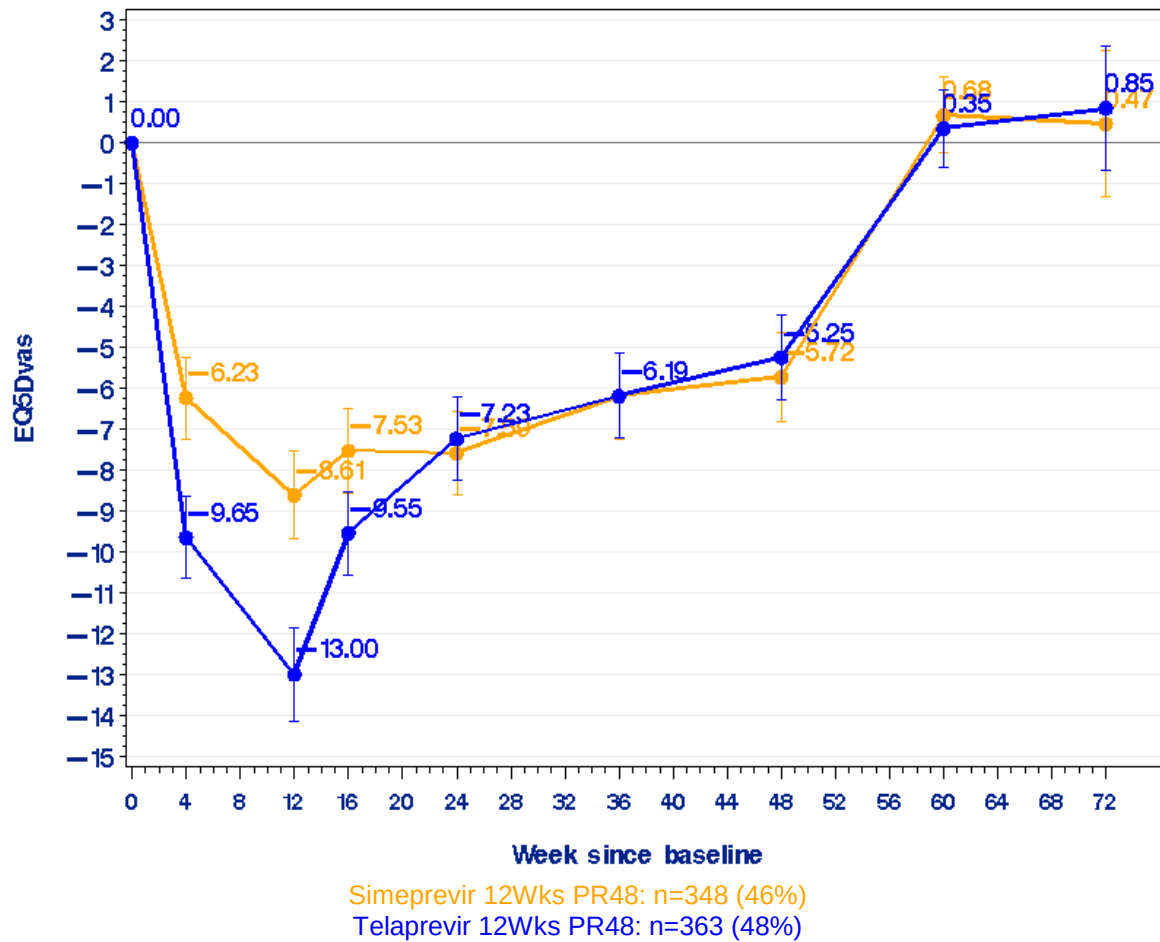


Abbildung 16: Verlauf des EQ-5D (VAS); Simeprevir versus Telaprevir (ATTAIN)

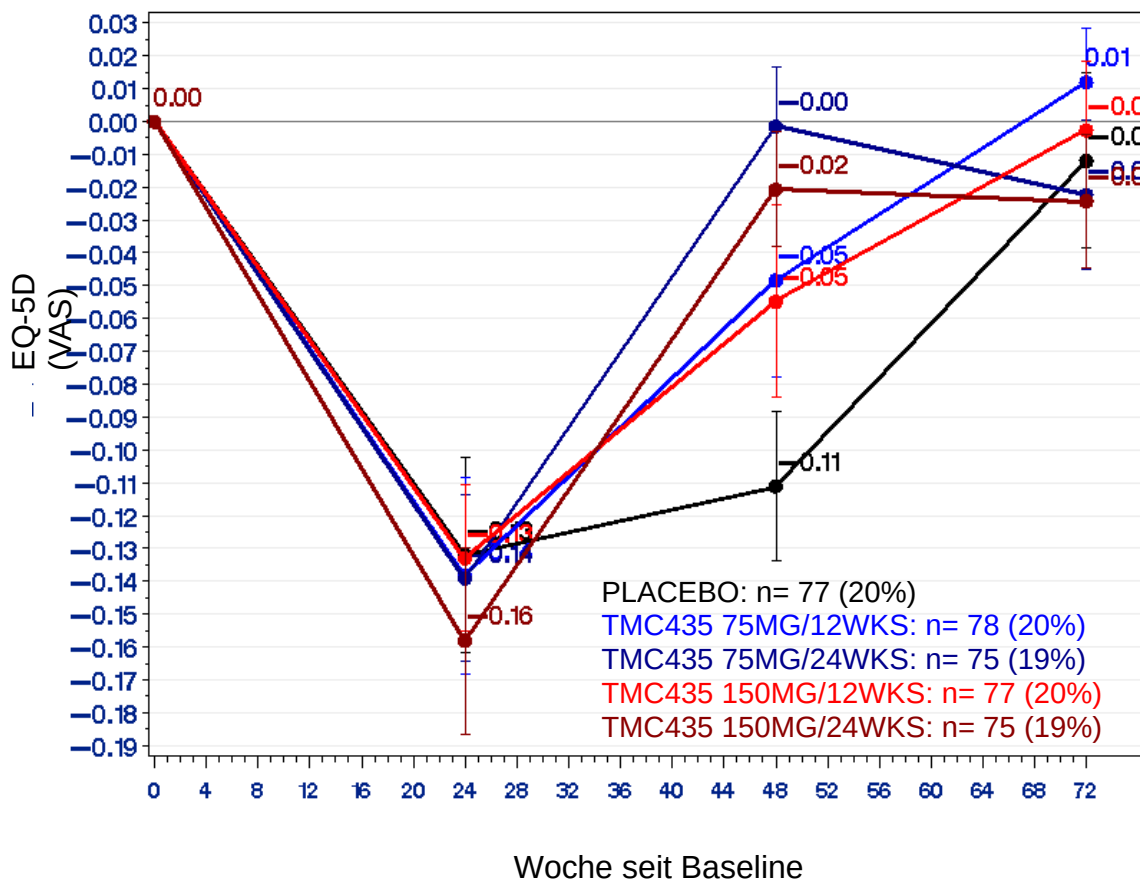


Abbildung 17: Verlauf des EQ-5D (VAS); Simeprevir versus Placebo (PILLAR)

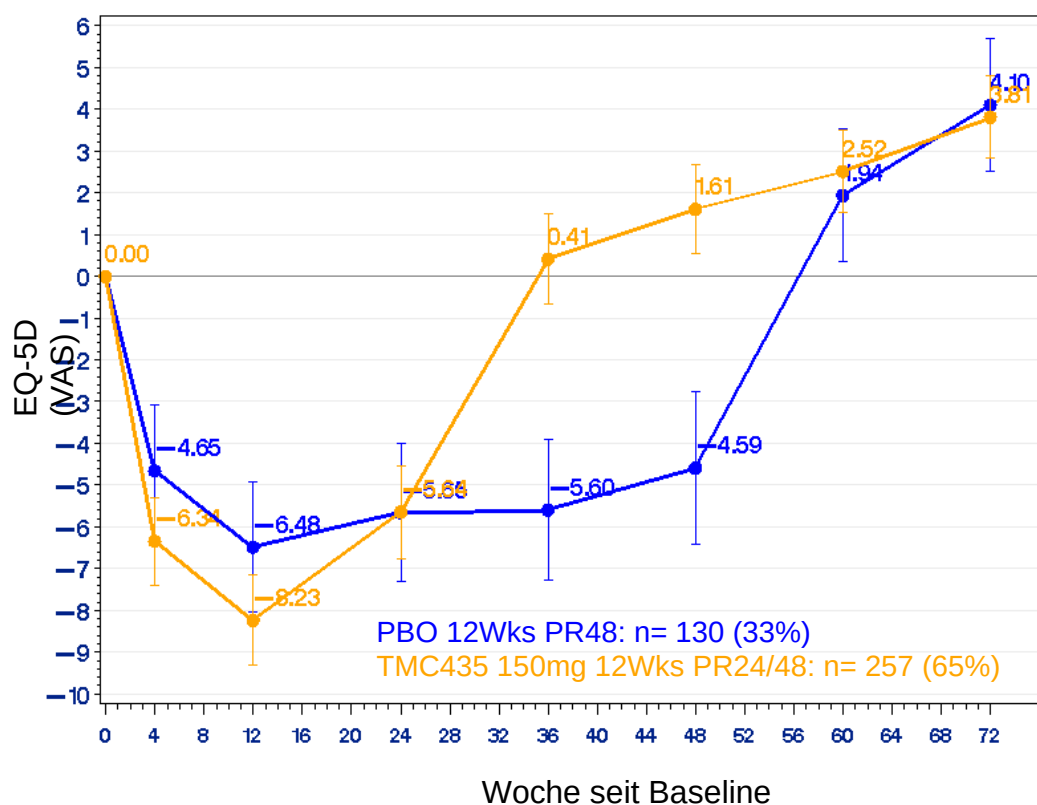


Abbildung 18: Verlauf des EQ-5D (VAS); Simeprevir versus Placebo (QUEST-1)

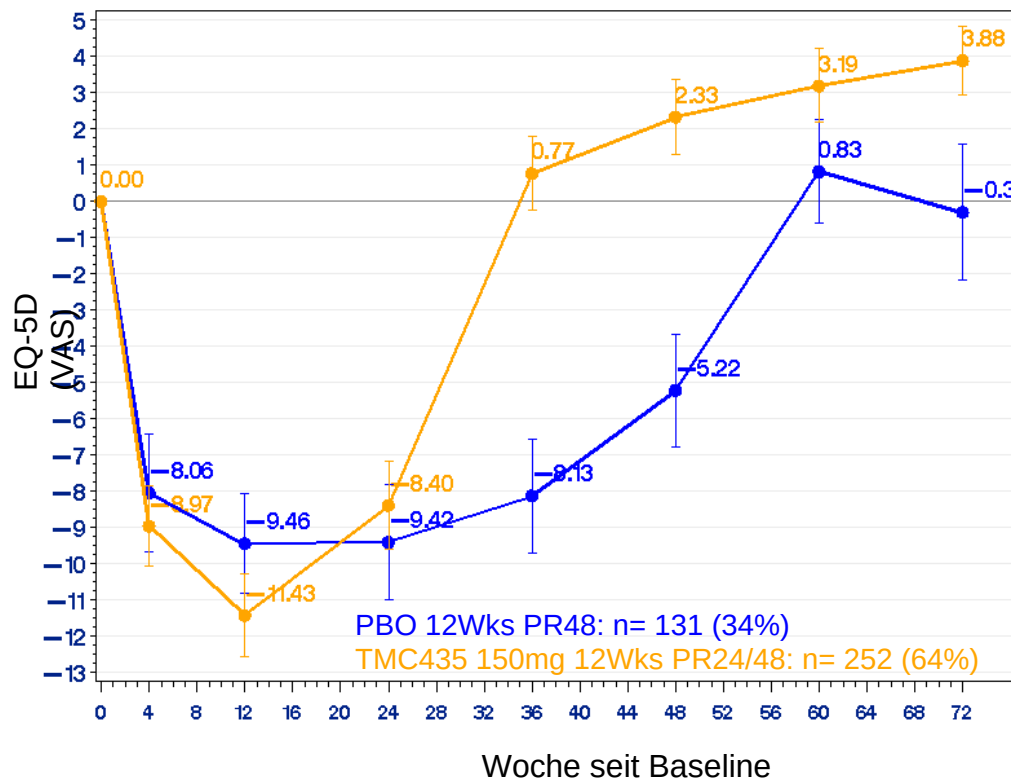


Abbildung 19: Verlauf des EQ-5D (VAS); Simeprevir versus Placebo (QUEST-2)

Tabelle 4-29: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Simeprevir*			Placebo / Telaprevir*			Behandlungsunterschied
	N	Mittelwert (SE) bzw. [95%-KI]		N	Mittelwert (SE) bzw. [95%-KI]		Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert
Studie mit Relapsern							
PROMISE – Ausgangswert							
	248	0,89	0,010	132	0,91	0,013	
Änderung zum Ausgangswert							
Woche 4	241	-0,10	0,011	128	-0,12	0,017	
Woche 12	238	-0,16	0,014	123	-0,15	0,019	
Woche 24	234	-0,13	0,014	121	-0,16	0,022	
Woche 36	230	-0,04	0,012	111	-0,15	0,022	
Woche 48	224	-0,04	0,012	115	-0,16	0,023	
Woche 60	229	-0,02	0,012	114	-0,04	0,017	
Woche 72	233	0,00	0,011	115	-0,03	0,016	
AUC zu Woche 72**							
	248	59,2 [57,9;60,4]		132	56,6 [54,9;58,2]		2,6 (0,9) [0,7;4,4] p=0,0060 Hedges g: 0,31 [0,10;0,52]
Studie mit Non-Respondern							
ATTAIN							
Ausgangswert	373	0,86	0,011	376	0,86	0,011	
Änderung zum Ausgangswert							
Woche 4	352	-0,08	0,012	354	-0,11	0,013	
Woche 12	345	-0,09	0,013	339	-0,14	0,015	
Woche 24	338	-0,07	0,012	341	-0,08	0,012	
Woche 36	348	-0,07	0,012	342	-0,06	0,012	
Woche 48	333	-0,05	0,012	333	-0,07	0,014	
Woche 60	330	-0,01	0,011	324	-0,02	0,011	
Woche 72	131	-0,01	0,019	135	0,01	0,015	
AUC zu Woche 60**							
	373	48,0 [46,9;49,1]		376	47,3 [46,2;48,3]		0,7 (0,8) [-0,8;2,2] p=0,3582

Studien mit therapienaiven Patienten							
PILLAR - Ausgangswert	77	91,01	0,015	77	0,90	0,025	
Änderung zum Ausgangswert							
Woche 24	66	0,78	0,025	72	0,77	0,020	
Woche 48	66	0,87	0,029	67	0,79	0,026	
Woche 72	68	0,92	0,023	68	0,89	0,023	
QUEST-1 - Ausgangswert	261	0,86	0,011	129	0,87	0,013	
Änderung zum Ausgangswert							
Woche 4	252	-0,09	0,015	129	-0,08	0,015	
Woche 12	248	-0,11	0,015	125	-0,10	0,018	
Woche 24	248	-0,10	0,014	119	-0,11	0,018	
Woche 36	239	-0,02	0,013	114	-0,10	0,021	
Woche 48	236	-0,01	0,014	116	-0,10	0,022	
Woche 60	236	-0,01	0,013	117	-0,01	0,016	
Woche 72	232	-0,00	0,014	117	-0,02	0,020	
AUC zu Woche 72**							
	261	59,1 [57,8;60,4]		129	57,0 [55,3;58,8]		2,1 (1,0) [0,1;4,0] p=0,062
QUEST-2 – Ausgangswert							
	253	0,89	0,009	130	0,86	0,017	
Änderung zum Ausgangswert							
Woche 4	249	-0,14	0,014	127	-0,09	0,021	
Woche 12	239	-0,15	0,015	123	-0,11	0,022	
Woche 24	235	-0,14	0,015	118	-0,10	0,021	
Woche 36	234	-0,03	0,013	113	-0,09	0,020	
Woche 48	233	0,00	0,012	110	-0,07	0,021	
Woche 60	232	0,02	0,011	111	0,02	0,017	
Woche 72	235	0,01	0,011	110	0,01	0,020	
QUEST-2 – AUC zu Woche 72**							
	253	59,7 [58,5;60,9]		130	58,3 [56,7;59,8]		1,4 [-0,4;3,2] p=0,1219
* jeweils in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin							
** Area under the curve (AUC72/AUC60): stückweise lineares gemischtes Modell, mit Behandlung und Zeitpunkte als Faktoren							

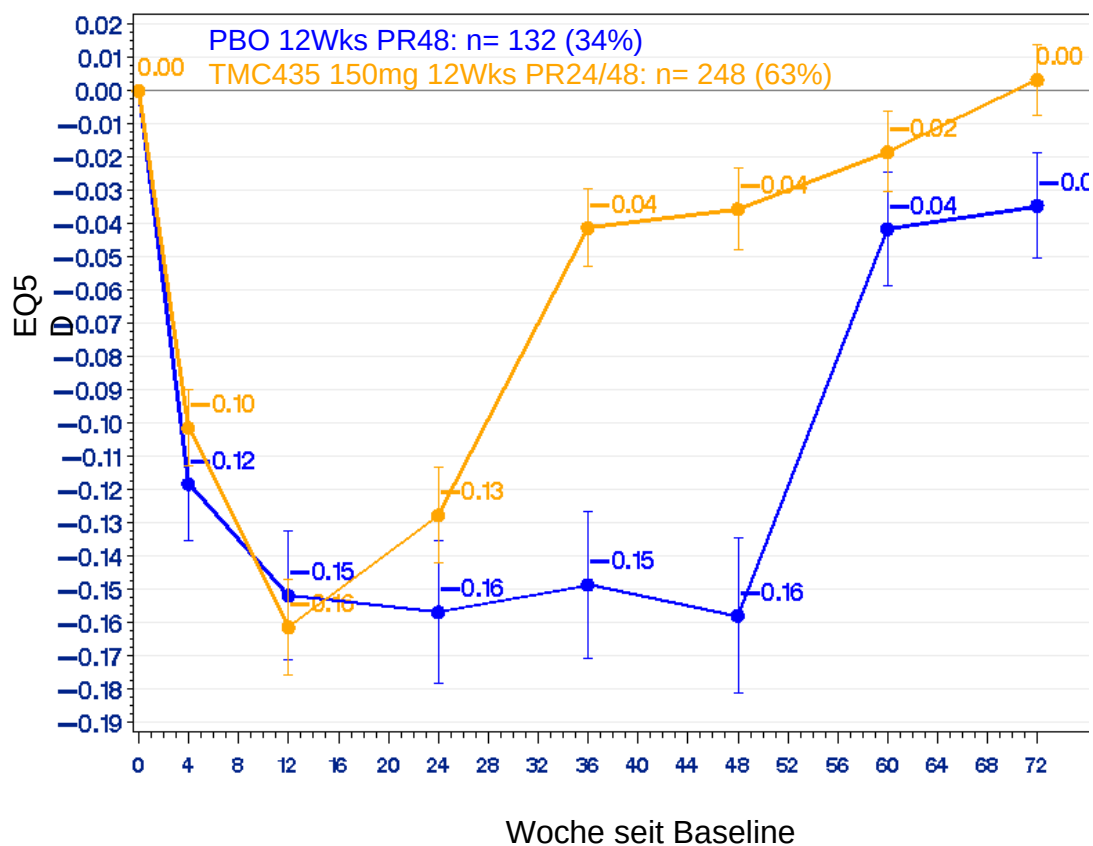


Abbildung 20: Verlauf des EQ-5D Simeprevir versus Placebo (PROMISE)

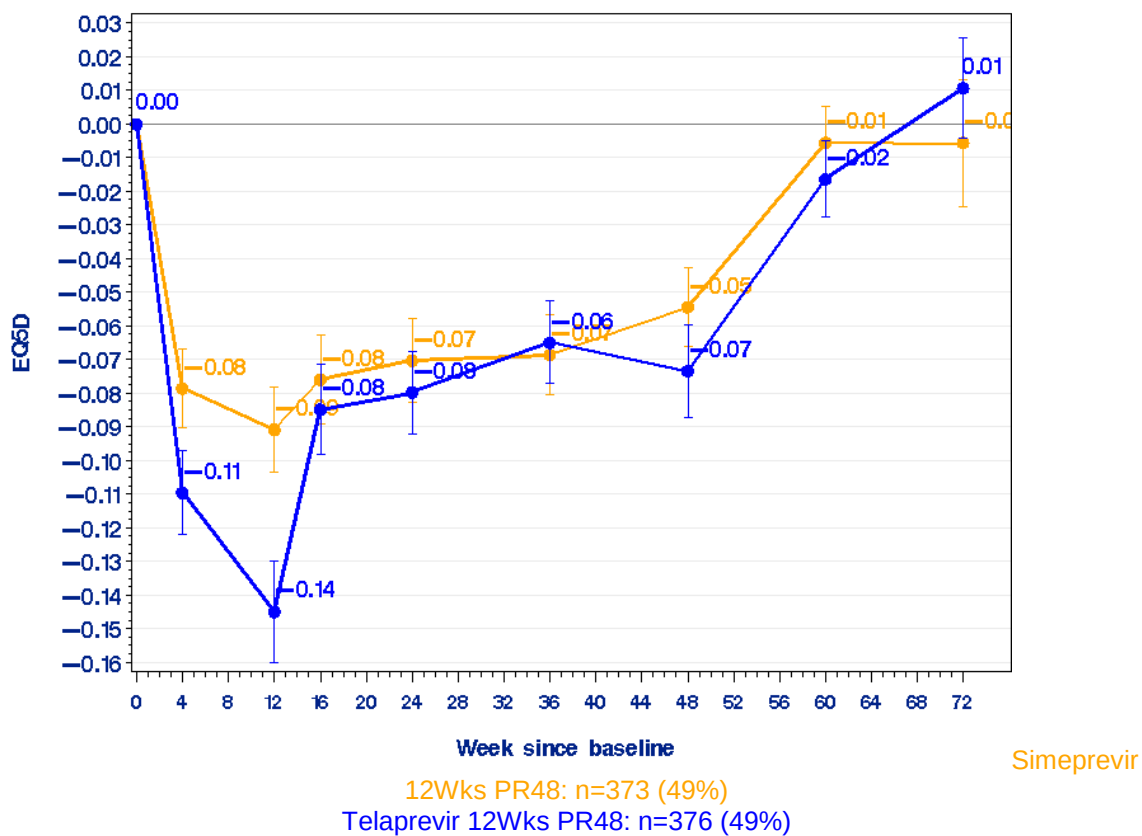


Abbildung 21: Verlauf des EQ-5D Simeprevir versus Telaprevir (ATTAIN)

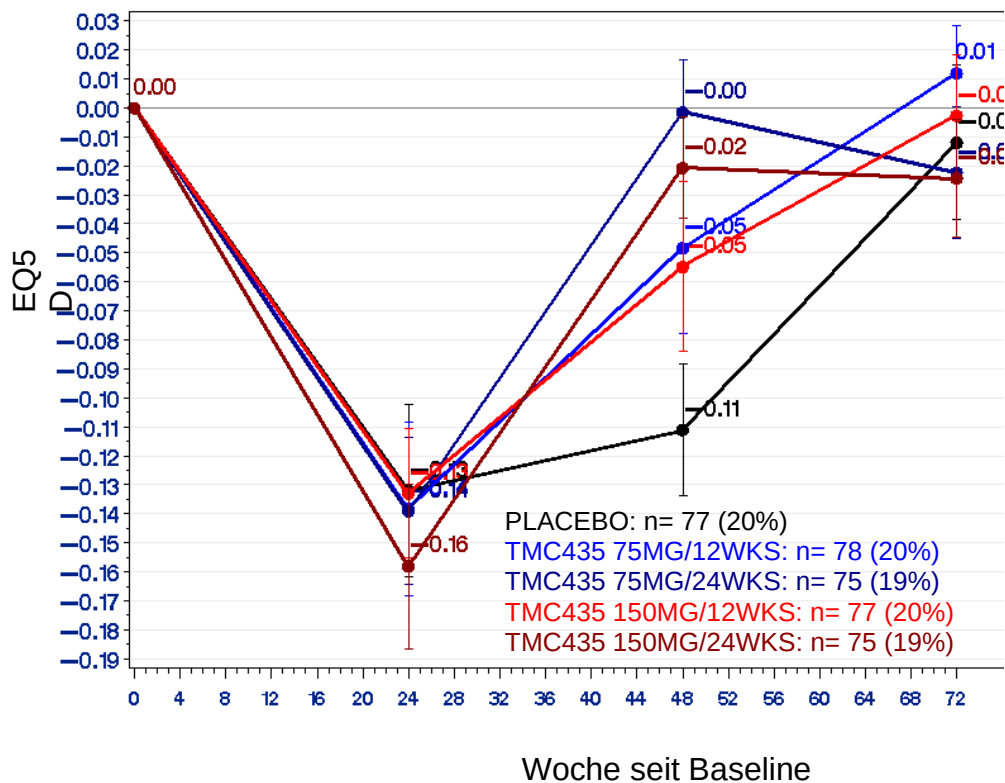


Abbildung 22: Verlauf des EQ-5D Simeprevir versus Placebo (PILLAR)

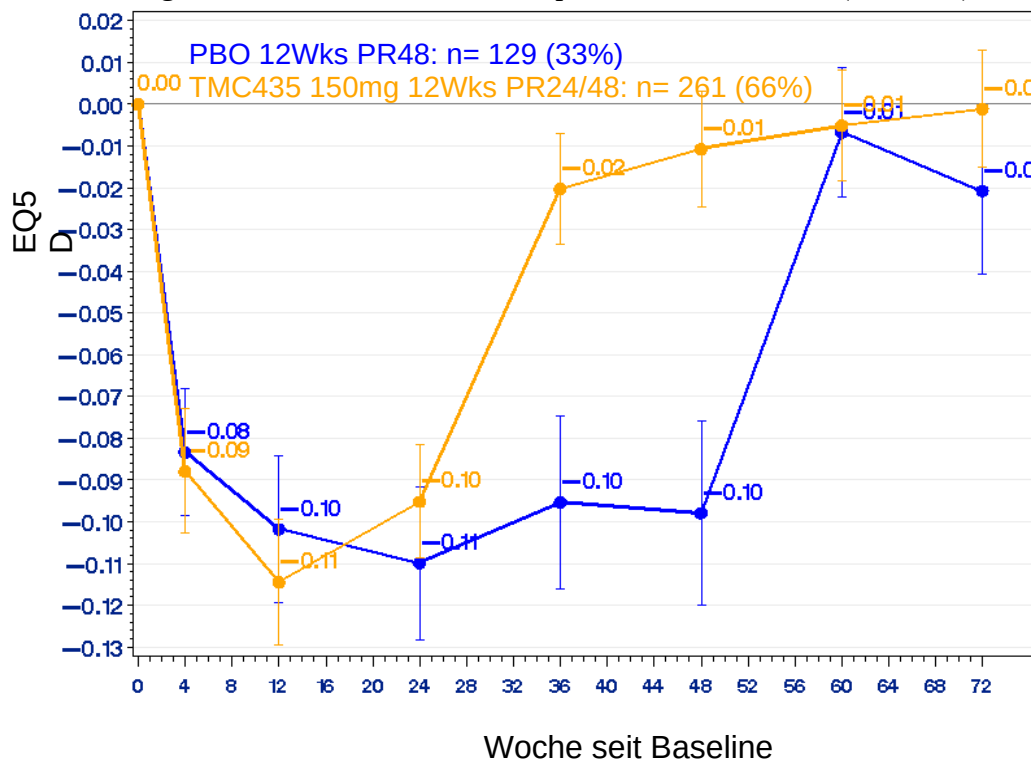


Abbildung 23: Verlauf des EQ-5D Simeprevir versus Placebo (QUEST-1)

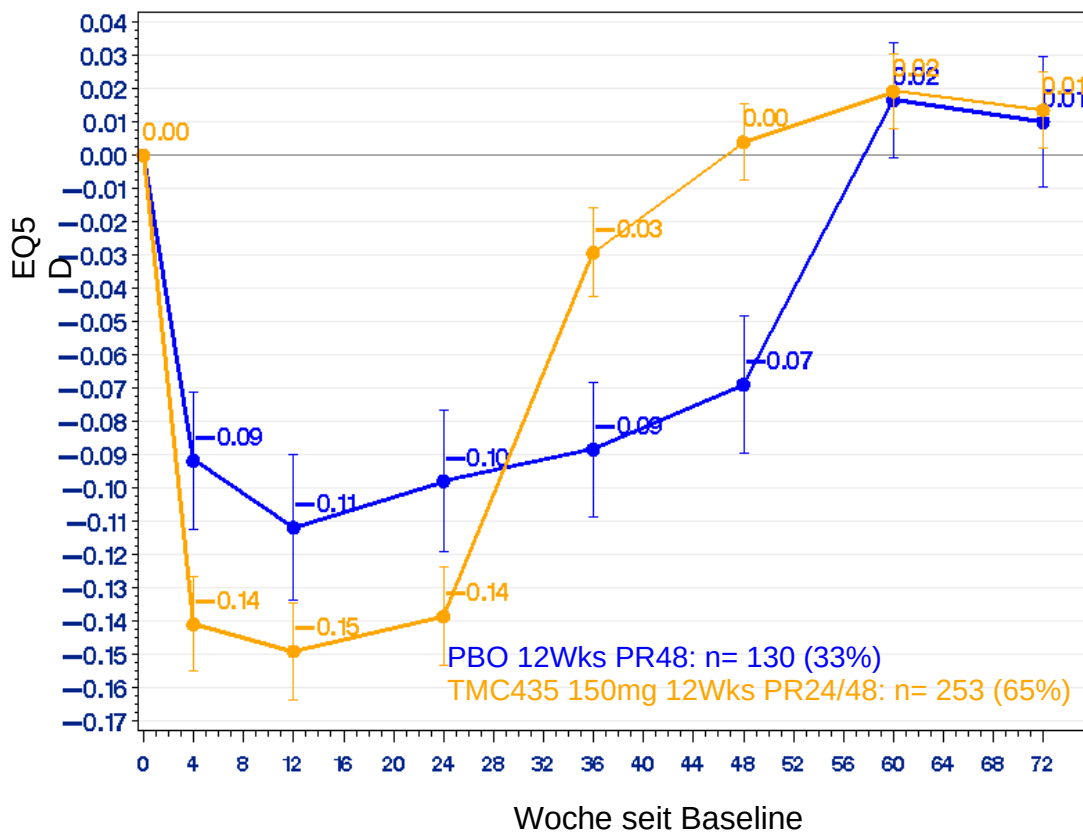


Abbildung 24: Verlauf des EQ-5D Simeprevir versus Placebo (QUEST-2)

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Work Productivity and Activity Impairment Over Time (WPAI) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Simeprevir*			Placebo / Telaprevir*			Behandlungsunterschied
	N	Mittelwert (SE) bzw. [95%-KI]		N	Mittelwert (SE) bzw. [95%-KI]		Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert
Studie mit Relapsern							
PROMISE							
Ausgangswert	246	19,39	1,551	129	15,43	1,842	
Änderung zum Ausgangswert							
Woche 4	241	16,31	1,515	122	16,15	2,173	
Woche 12	231	20,48	1,625	118	23,81	2,675	
Woche 24	229	20,96	1,828	118	25,93	2,753	
Woche 36	221	1,99	1,598	108	23,70	2,743	
Woche 48	215	-2,23	1,526	113	23,81	2,741	
Woche 60	220	-3,59	1,518	105	6,00	2,251	
Woche 72	223	-4,48	1,594	110	6,00	2,455	
AUC zu Woche 72**							
	257	1833,3 [1666,6; 2000,1]		130	2510.8 [2,294.2; 2,727.3]		-677,4 [-915,9;- 439,0], p<0,001 Hedges' g: -0,57 [-0,78;-0,35]
Studie mit Non-Respondern							
ATTAIN							
Ausgangswert	336	15,8	1,31	352	17,4	1,27	
Änderung zum Ausgangswert							
Woche 4	300	16,5	1,62	322	18,9	1,54	
Woche 12	291	18,4	1,57	284	22,4	1,83	
Woche 24	285	13,9	1,58	290	13,2	1,68	
Woche 36	274	15,0	1,63	300	13,5	1,69	
Woche 48	274	15,2	1,72	296	12,5	1,56	
Woche 60	273	3,4	1,60	278	2,4	1,51	
Woche 72	108	1,2	2,48	116	-0,3	2,16	
AUC zu Woche 60**							
	336	1732,1 [1602,1;1862,1]		352	1854,7 [1725,2;1984,2]		-122,6 (93,5) [-306,0;60,9] p=0,19

Studie Gruppe	Simeprevir*			Placebo / Telaprevir*			Behandlungsunterschied
	N	Mittelwert (SE) bzw. [95%-KI]		N	Mittelwert (SE) bzw. [95%-KI]		Mittelwertdifferenz [95%-KI] p-Wert
Studien mit therapienaiven Patienten							
QUEST-1							
Ausgangswert	259	18,57	1,604	128	18,52	2,078	
Änderung zum Ausgangswert							
Woche 4	250	15,28	1,792	126	11,83	1,943	
Woche 12	246	19,96	1,951	122	18,11	2,417	
Woche 24	242	16,69	2,099	112	14,46	2,565	
Woche 36	237	-1,69	1,752	110	11,64	2,664	
Woche 48	222	-0,45	1,794	111	10,63	3,083	
Woche 60	232	-4,05	1,869	113	-0,80	2,339	
Woche 72	220	-5,23	1,827	113	-5,13	2,074	
AUC zu Woche 72**							
	260	1667,7 [1509,6 ; 2188,3]		130	1975,5 [1762,6;2188,3]		-307,7 [-551,4;-64,0], p=0,047 Hedges' g: -0,21 [-0,42;-0,00]
QUEST-2							
Ausgangswert	255	14,75	1,479	129	13,72	2,091	
Änderung zum Ausgangswert							
Woche 4	252	21,07	1,746	124	18,23	2,644	
Woche 12	236	23,94	1,876	122	21,31	2,641	
Woche 24	237	23,46	2,027	109	21,47	2,746	
Woche 36	228	4,74	1,714	106	19,81	3,149	
Woche 48	227	1,54	1,677	110	17,73	3,171	
Woche 60	227	-2,16	1,625	113	3,54	2,283	
Woche 72	225	-2,76	1,549	105	0,10	2,772	
AUC zu Woche 72**							
	256	1727,1 [1,569,0; 1885,2]		133	2056,3 [1,846,4; 2266,2]		-329,2 [-571,3;-87,1] p=0,0077 Hedges' g: -0,28 [-0,49;-0,07]
* jeweils in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin							
** Area under the curve (AUC72/AUC60): stückweise lineares gemischtes Modell, mit Behandlung und Zeitpunkte als Faktoren							

Der WPAI wurde in der PROMISE, QUEST-1 und QUEST-2 zu den jeweiligen Visiten erhoben und in den folgenden Grafiken dargestellt. Bezüglich der WPAI zeigte sich in allen drei Studien ein Vorteil unter der Triple-Therapie gegenüber der Dual-Therapie. In der

ATTAIN wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

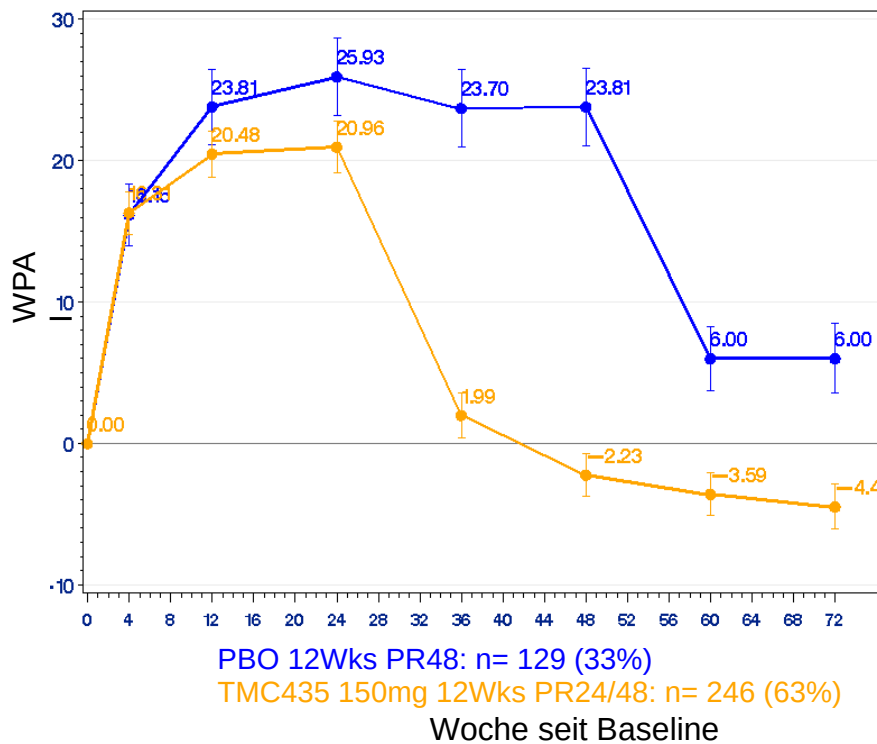


Abbildung 25: Verlauf des Work Productivity and Activity Impairment Score; Simeprevir versus Placebo (PROMISE)

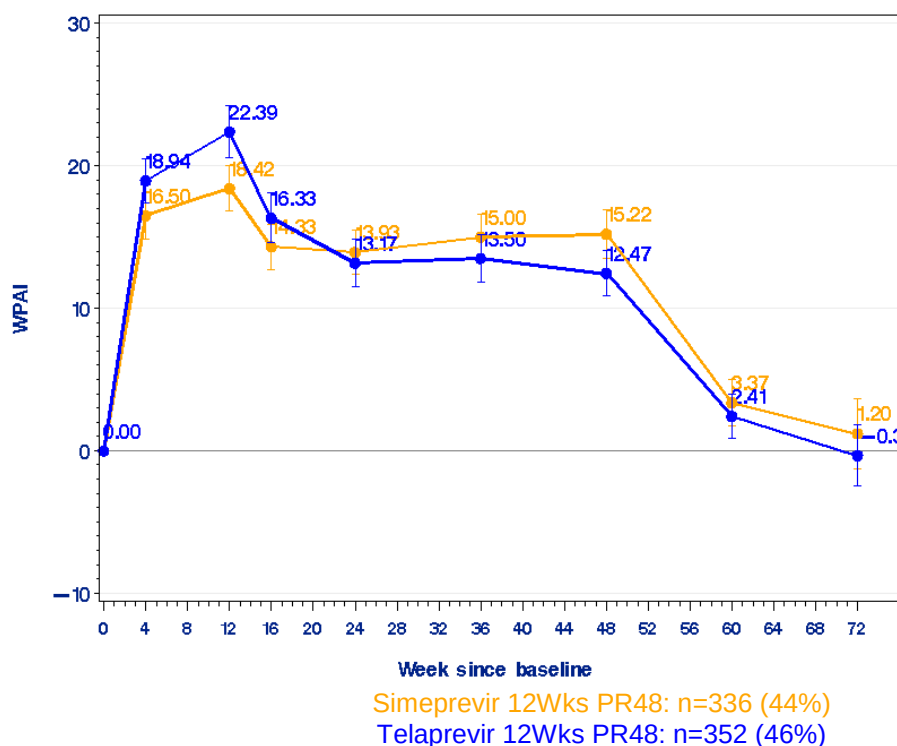


Abbildung 26: Verlauf des Work Productivity and Activity Impairment Score; Simeprevir versus Telaprevir (ATTAIN)

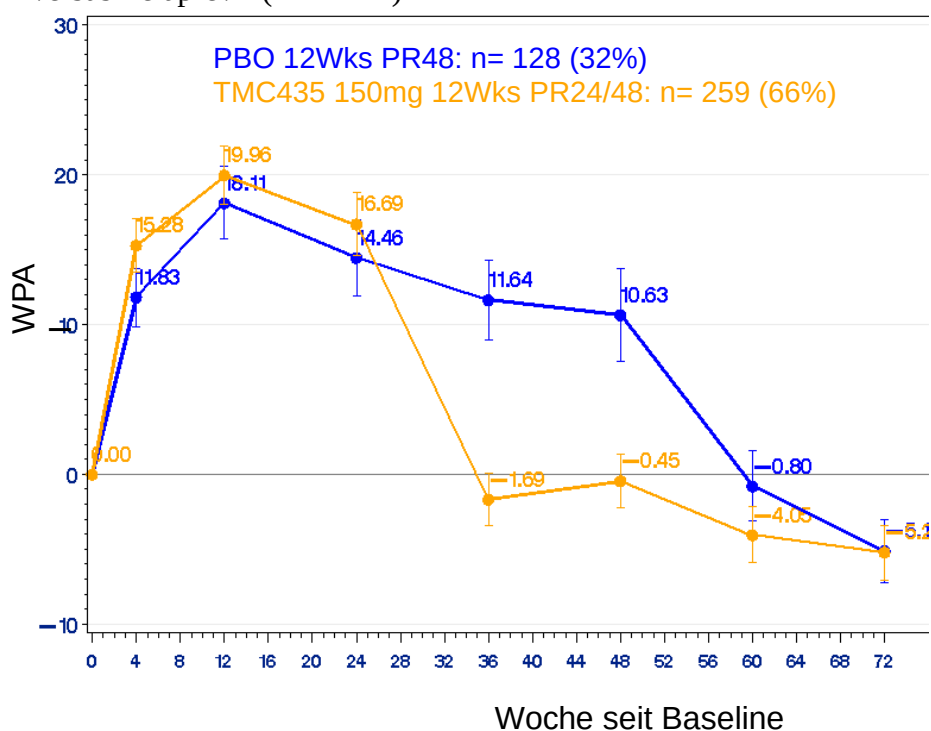


Abbildung 27: Verlauf des Work Productivity and Activity Impairment Score; Simeprevir versus Placebo (QUEST-1)

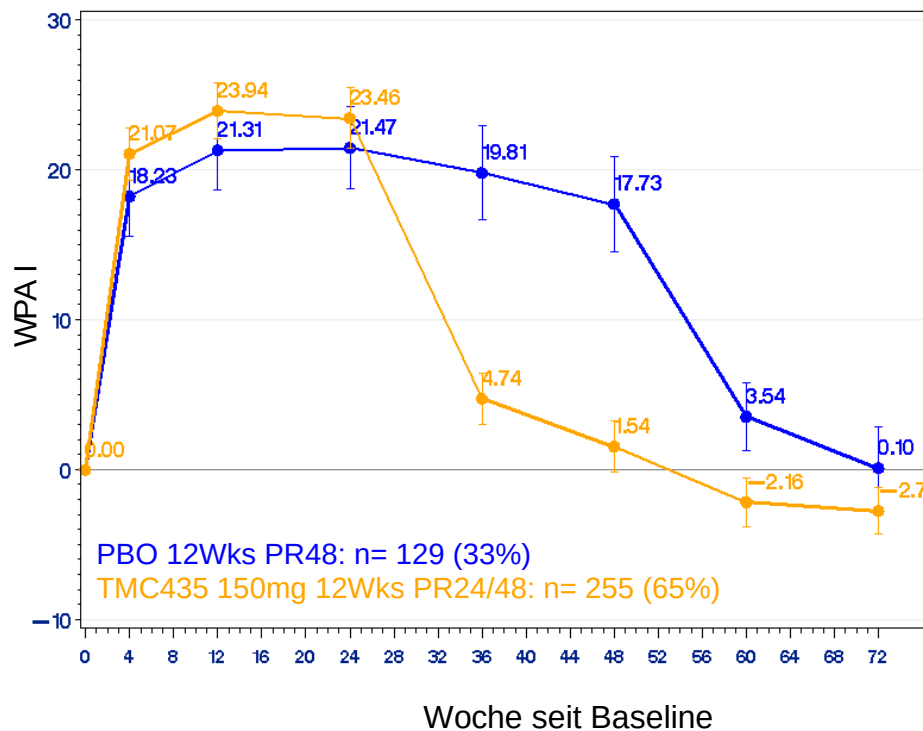


Abbildung 28: Verlauf des Work Productivity and Activity Impairment Score; Simeprevir versus Placebo; Simeprevir versus Placebo (QUEST-2)

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.

Die QUEST-1 und QUEST-2 konnten jeweils mittels einer Meta-Analyse zusammengefasst werden.

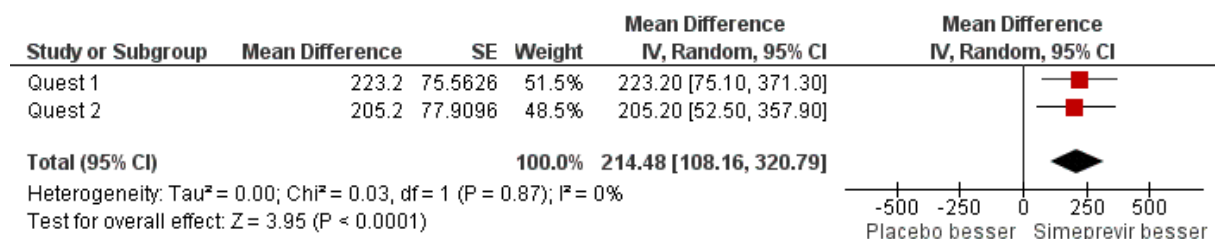


Abbildung 29: Meta-Analyse für EQ-5D (VAS) aus RCT; Simeprevir versus Placebo

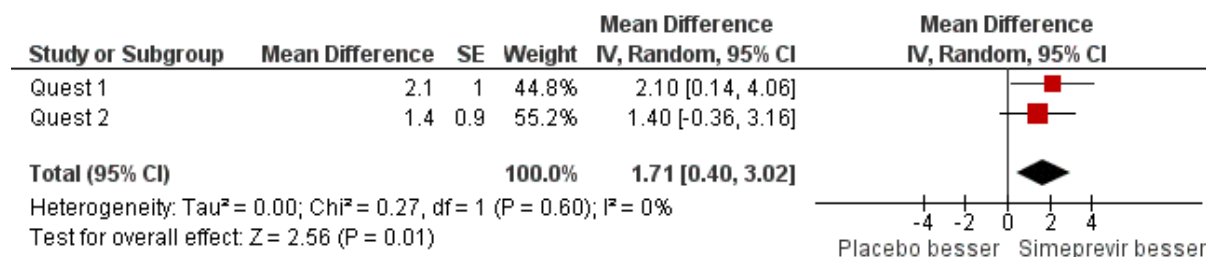


Abbildung 30: Meta-Analyse für EQ-5D aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EQ-5D (VAS) und des EQ-5D ergaben die Meta-Analyse bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,87$ und $I^2=0\%$; $p=0,60$) einen signifikanten Vorteil zugunsten der Triple-Therapie (Hedges' g : 0,30 [0,15;0,45] bzw. 0,20 [0,05;0,35]).

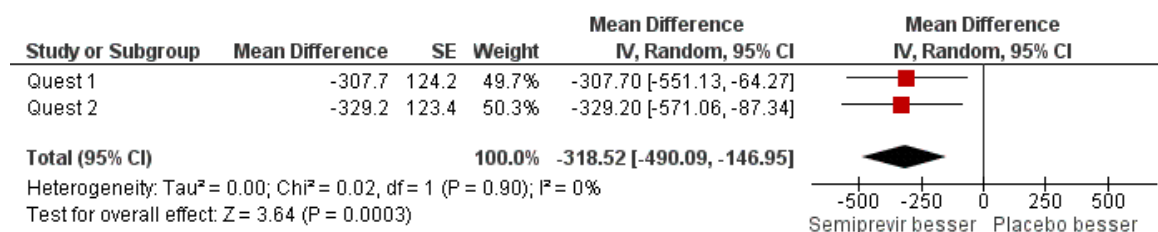


Abbildung 31: Meta-Analyse für den Verlauf des Work Productivity and Activity Impairment Score; Simeprevir versus Placebo aus RCT

Bezüglich des Verlaufes des Work Productivity and Activity Impairment Score Simeprevir versus Placebo ergab die Meta-Analysen einen signifikanten Vorteil bei jeweils homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,90$) zugunsten der Triple-Therapie gegenüber der Dual-Therapie (Hedges' g : -0,27 [-0,42;-0,130]).

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

4.3.1.3.1.3 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
PROMISE	• Anzahl/Anteile Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis • Anzahl/Anteile Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis • Anzahl/Anteile der Patienten, die die Medikation (alle) aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen hat • Weitere unerwünschte Ereignisse:

	- o Anämie - o Psychische Störungen - o Infektionen - o Erhöhte Bilirubinwerte - o kutane Reaktion Die Ereignisse werden während der 12 Wochen und der gesamten Behandlungsdauer erhoben
ATTAIN	• Anzahl/Anteile Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis • Anzahl/Anteile Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis • Anzahl/Anteile der Patienten, die die Medikation (alle) aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen hat • Weitere unerwünschte Ereignisse: - o Anämie - o Psychische Störungen - o Infektionen - o Erhöhte Bilirubinwerte - o kutane Reaktion • Die Ereignisse werden während der 12 Wochen und der gesamten Behandlungsdauer erhoben
PILLAR	• Anzahl/Anteile Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis • Anzahl/Anteile Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis • Anzahl/Anteile der Patienten, die die Medikation (alle) aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen hat • Weitere unerwünschte Ereignisse: - o Anämie - o Psychische Störungen - o Infektionen - o Erhöhte Bilirubinwerte - o kutane Reaktion Die Ereignisse werden während der 12 Wochen und der gesamten Behandlungsdauer erhoben
QUEST-1	• Anzahl/Anteile Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis • Anzahl/Anteile Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis • Anzahl/Anteile der Patienten, die die Medikation (alle) aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen hat • Weitere unerwünschte Ereignisse: - o Anämie - o Psychische Störungen - o Infektionen - o Erhöhte Bilirubinwerte - o kutane Reaktion Die Ereignisse werden während der 12 Wochen und der gesamten Behandlungsdauer erhoben

QUEST-2	- Anzahl/Anteile Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis - Anzahl/Anteile Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis - Anzahl/Anteile der Patienten, die die Medikation (alle) aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen hat - Weitere unerwünschte Ereignisse: - Anämie - Psychische Störungen - Infektionen - Erhöhte Bilirubinwerte - kutane Reaktion Die Ereignisse werden während der 12 Wochen und der gesamten Behandlungsdauer erhoben
---------	---

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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROMISE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ATTAIN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
PILLAR	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
QUEST-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
QUEST-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In jeder Studie wurden die Patienten mit mindestens einem UE sowie mit einem schwerwiegenden UE gezählt. Des Weiteren wurden die durch UE bedingten Abbrüche erhoben. In den Studien ATTAIN, QUEST-1, QUEST-2 und PROMISE zählten hierzu die Patienten mit mindestens einem UE, das zu einem permanenten Abbruch von mindestens einer Medikation (Simeprevir, Peginterferon alfa oder Ribavirin) führte. In der PILLAR wurden hingegen lediglich die mit mindestens einem UE und einem daraus resultierenden

Abbruch aller Medikationen gezählt. Daneben wurden zusätzliche die Patienten ermittelt, die mindestens eins der weiteren häufig vorkommenden UE hatten. Die UE Anämie, kutane Reaktionen und erhöhte Bilirubinwerte (nicht in der PILLAR) wurden anhand von vordefinierten Listen von Preferred Terms bzw. High Level Terms der MedDRA-Kodierung erhoben und den Studien als Ereignis von klinischem Interesse bzw. als ein Ereignis von speziellem Interesse dargestellt. Infektionen und psychische Störungen wurden anhand der SOC extrahiert. In allen Studien erfolgte die Überwachung und Erfassung der UE fortlaufend bis zum definierten Zeitpunkt (während der 12-wöchigen Behandlungsphase und während der gesamten Behandlungsphase) gemäß Good Clinical Practice (GCP) Standards. Die Behandlungsdauer war in den Studien QUEST-1, QUEST-2, PILLAR und PROMISE zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlich. Die Behandlungsgruppe mit Simeprevir konnte aufgrund des RGT-Schemas ihre Behandlungszeit verkürzen. In allen Studien wurden die UE anhand der Population mit Einnahme mindestens einer Studienmedikation analysiert.

Da alle Patienten verblindet waren und auch sonst keine verzerrungsbeeinflussenden Punkte gefunden wurden, ist das Verzerrungspotential für alle Studien als niedrig einzustufen.

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 4-33: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (während der ersten 12 Wochen und während der gesamten Behandlungsphase)

Studie Gruppe	N	n (%)	Behandlungsunterschied		
			Risikodifferenz [95%-KI] p-Wert	Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
Studie mit Relapsen					
PROMISE – nach 12 Wochen					
Simeprevir Placebo	260 133	251 (96,5) 123 (92,5)	0,04 [-0,01, 0,09] 0, 1119	2,27 [0,90, 5,72] 0,0832	1,04 [0,99,1,10] 0, 1167
während der Behandlungsphase					
Simeprevir Placebo	260 133	254 (97,7) 126 (94,7)	0,03 [-0,01,0,07] 0,1689	2,35 [0,77, 7,14] 0,1314	1,03 [0,99,1,08] 0,1731
Studie mit Non-Respondern					
ATTAIN – nach 12 Wochen					
Simeprevir Telaprevir	379 384	347 (91,6) 371 (96,6)	-0,05 [-0,08; -0,02] 0,0029	0,38 [0,20;0,74] 0,0041	0,95 [0,91;0,98] 0,0033
während der Behandlungsphase					
Simeprevir Telaprevir	379 384	359 (94,7) 378 (98,4)	-0,04 [-0,06; -0,01] 0,0046	0,28 [0,11;0,72] 0,0077	0,96 [0,94;0,99] 0,0051
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR – nach 12 Wochen					
Simeprevir Placebo	77 77	76 (98;7) 74 (96;1)	0,03 [-0,02;0,08] 0,3093	3,08 [0,31;30,29] 0,3346	1,03 [0,98;1,08] 0,3126
während der Behandlungsphase					
Simeprevir Placebo	77 77	76 (98;7) 75 (97;4)	0,01 [-0,03;0,06] 0,5594	2,03 [0,18;22,83] 0,5670	1,01 [0,97;1,06] 0,5603
QUEST-1 – nach 12 Wochen					
Simeprevir Placebo	264 130	250 (94;7) 123 (94;6)	0,00 [-0,05;0,05] 0,9730	1,02 [0,40;2,58] 0,9730	1,00 [0,95;1,05] 0,9730
während der Behandlungsphase					
Simeprevir Placebo	264 130	255 (96;6) 125 (96;2)	0,00 [-0,04;0,04] 0,8289	1,13 [0,37;3,45] 0,8257	1,00 [0,96;1,05] 0,8291
QUEST-2 – nach 12 Wochen					
Simeprevir Placebo	257 134	246 (95;7) 130 (97;0)	-0,01 [-0,05;0,03] 0,5039	0,69 [0,21;2,20] 0,5291	0,99 [0,95;1,03] 0,5035
während der Behandlungsphase					
Simeprevir Placebo	257 134	249 (96;9) 132 (98;5)	-0,02 [-0,05;0,01] 0,2823	0,47 [0,10;2,25] 0,3462	0,98 [0,95;1,01] 0,2824

Bezüglich der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse gab es in keiner der placebo-kontrollierten Studien signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, weder nach der 12-wöchigen noch nach der gesamten Behandlungsphase. In der aktiv-kontrollierten ATTAİN Studie zeigten sich jedoch sowohl nach der 12-wöchigen als auch nach der gesamten Behandlungsphase signifikante Unterschiede. In der Telaprevir-Behandlungsgruppe war die Gesamtrate der UE signifikant höher als in der Simeprevir-Behandlungsgruppe.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (während der ersten 12 Wochen und während der gesamten Behandlungsphase)

Studie Gruppe	N	n (%)	Behandlungsunterschied		
			Risikodifferenz [95%-KI] p-Wert	Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
Studie mit Relapsern					
PROMISE – nach 12 Wochen					
Simeprevir	260	3 (1,2)	-0,01 [-0,04;0,02]	0,51 [0,10;2,54]	0,51 [0,10;2,50]
Placebo	133	3 (2,3)	0,4467	0,4079	0,4076
während der Behandlungsphase					
Simeprevir	260	14 (5,4)	-0,03 [-0,08;0,03]	0,63 [0,28;1,43]	0,65 [0,30;1,39]
Placebo	133	11 (8,3)	0,2972	0,2708	0,2694
Studie mit Non-Respondern					
ATTAIN – nach 12 Wochen					
Simeprevir	379	8 (2,1)	-0,06 [-0,10; -0,03]	0,23 [0,10;0,50]	0,25 [0,11;0,52]
Telaprevir	384	33 (8,6)	0,0001	0,0002	0,0003
während der Behandlungsphase					
Simeprevir	379	22 (5,8)	-0,08 [-0,12; -0,04]	0,38 [0,22;0,63]	0,41 [0,26;0,66]
Telaprevir	384	54 (14,1)	0,0001	0,0002	0,0003
Studien mit therapie-naïven Patienten					
PILLAR – nach 12 Wochen					
Simeprevir	77	4 (5,2)	-0,04 [-0,12;0,04]	0,55 [0,15;1,95]	0,57 [0,17;1,87]
Placebo	77	7 (9,1)	0,3465	0,3538	0,3555
während der Behandlungsphase					
Simeprevir	77	4 (5,2)	-0,08 [-0,17;0,01]	0,37 [0,11;1,23]	0,40 [0,13;1,22]
Placebo	77	10 (13,0)	0,0896	0,1034	0,1075
QUEST-1 – nach 12 Wochen					
Simeprevir	264	7 (2,7)	-0,01 [-0,05;0,03]	0,68 [0,21;2,19]	0,69 [0,22;2,13]
Placebo	130	5 (3,8)	0,5412	0,5188	0,5182
während der Behandlungsphase					
Simeprevir	264	10 (3,8)	-0,02 [-0,07;0,02]	0,60 [0,23;1,56]	0,62 [0,25;1,52]
Placebo	130	8 (6,2)	0,3268	0,2948	0,2936

Studie Gruppe	N	n (%)	Behandlungsunterschied		
			Risikodifferenz [95%-KI] p-Wert	Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
QUEST-2 – nach 12 Wochen					
Simeprevir	257	6 (2,3)	0,01 [-0,02;0,04]	1,58 [0,31;7,93]	1,56 [0,32;7,64]
Placebo	134	2 (1,5)	0,5500	0,5798	0,5805
während der Behandlungsphase					
Simeprevir	257	16 (6,2)	-0,01 [-0,07;0,04]	0,82 [0,36;1,87]	0,83 [0,39;1,79]
Placebo	134	10 (7,5)	0,6499	0,6417	0,6411

Bezüglich der Gesamtrate der schwerwiegenden UE gab es ebenso in keiner der placebo-kontrollierten Studien signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, weder nach der 12-wöchigen noch nach der gesamten Behandlungsphase. In der aktiv-kontrollierten ATTAIN-Studie zeigten sich bezüglich der Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowohl nach der 12-wöchigen als auch nach der gesamten Behandlungsphase signifikante Unterschiede zugunsten der Simeprevir-Behandlungsgruppe gegenüber der Telaprevir-Behandlungsgruppe.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (während der ersten 12 Wochen und während der gesamten Behandlungsphase)

Studie Gruppe	N	n (%)	Behandlungsunterschied		
			Risikodifferenz [95%-KI] p-Wert	Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
Studie mit Relapsen					
PROMISE – nach 12 Wochen					
Simeprevir Placebo	260 133	3 (1,2) 2 (1,5)	-0,00 [-0,03;0,02] 0,7788	0,76 [0,13;4,63] 0,7703	0,77 [0,13;4,54] 0,7702
während der Behandlungsphase					
Simeprevir Placebo	260 133	6 (2,3) 7 (5,3)	-0,03 [-0,07;0,01] 0,1689	0,43 [0,14;1,29] 0,1314	0,44 [0,15;1,28] 0,1311

Studie Gruppe	N	n (%)	Behandlungsunterschied		
			Risikodifferenz [95%-KI] p-Wert	Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
Studie mit Non-Respondern					
ATTAIN – nach 12 Wochen					
Simeprevir Telaprevir	379 384	12 (3,2) 39 (10,2)	-0,07 [-0,10; -0,03] 0,0001	0,29 [0,15;0,56] 0,0002	0,31 [0,17;0,59] 0,0003
während der Behandlungsphase					
Simeprevir Telaprevir	379 384	19 (5,0) 47 (12,2)	-0,07 [-0,10; -0,03] 0,00030	0,38 [0,22;0,66] 0,0006	0,41 [0,25;0,68] 0,0007
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR – nach 12 Wochen					
Simeprevir Placebo	77 77	4 (5,2) 4 (5,2)	0,00 [-0,07;0,07] 1,0000	1,00 [0,24;4,15] 1,0000	1,00 [0,26;3,86] 1,0000
während der Behandlungsphase					
Simeprevir Placebo	77 77	4 (5,2) 4 (5,2)	0,00 [-0,07;0,07] 1,0000	1,00 [0,24;4,15] 1,0000	1,00 [0,26;3,86] 1,0000
QUEST-1 – nach 12 Wochen					
Simeprevir Placebo	264 130	11 (4,2) 10 (7,7)	-0,04 [-0,09;0,02] 0,1819	0,52 [0,22;1,26] 0,1489	0,54 [0,24;1,24] 0,1478
während der Behandlungsphase					
Simeprevir Placebo	264 130	12 (4,5) 13 (10,0)	-0,05 [-0,11;0,00] 0,0624	0,43 [0,19;0,97] 0,0415	0,45 [0,21;0,97] 0,0409
QUEST-2 – nach 12 Wochen					
Simeprevir Placebo	257 134	6 (2,3) 6 (4,5)	-0,02 [-0,06;0,02] 0,2887	0,51 [0,16;1,61] 0,2517	0,52 [0,17;1,59] 0,2511
während der Behandlungsphase					
Simeprevir Placebo	257 134	8 (3,1) 11 (8,2)	-0,05 [-0,10;0,00] 0,0506	0,36 [0,14;0,92] 0,0321	0,38 [0,16;0,92] 0,0320

In allen Studien gab es mit Ausnahme der ATTAIN, QUEST-1 und QUEST-2 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen unabhängig von den Operationalisierungen, Zeiträumen und Vorbehandlungen. Während es in der QUEST-1 und QUEST-2 innerhalb der ersten 12 Wochen auch keinen signifikanten Unterschied gab, ereigneten sich während der gesamten Behandlungsphase in der Gruppe mit Simeprevir signifikant weniger Abbrüche aufgrund eines UE. In der ATTAIN Studie gab es sogar unabhängig vom Zeitraum in der Simeprevir-Behandlungsgruppe signifikant weniger Abbrüche als in der Telaprevir-Behandlungsgruppe.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (während der ersten 12 Wochen und während der gesamten Behandlungsphase)

Studie Gruppe	N	n (%)	Behandlungsunterschied		
			Risikodifferenz [95%-KI] p-Wert	Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
Studie mit Relapsern					
PROMISE – nach 12 Wochen					
Simeprevir Placebo	260 133	27 (10,4) 8 (6,0)	0,04 [-0,01,0,10] 0,1184	1,81 [0,80,4,10] 0,1551	1,73 [0,81,3,69] 0,1595
während der Behandlungsphase					
Simeprevir Placebo	260 133	40 (15,4) 24 (18,0)	-0,03 [-0,11,0,05] 0,5076	0,83 [0,47,1,44] 0,4995	0,85 [0,54,1,35] 0,4976
Studie mit Non-Respondern					
ATTAIN – nach 12 Wochen					
Simeprevir Telaprevir	379 384	51 (13,5) 144 (37,5)	-0,24 [-0,30;-0,18] 0,0000	0,26 [0,18;0,37] 0,0000	0,36 [0,27;0,48] 0,0000
während der Behandlungsphase					
Simeprevir Telaprevir	379 384	99 (26,1) 162 (42,2)	-0,16 [-0,23;-0,09] 0,0000	0,48 [0,36;0,66] 0,0000	0,62 [0,50;0,76] 0,0000
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR – nach 12 Wochen					
Simeprevir Placebo	77 77	17 (22,1) 14 (18,2)	0,04 [-0,09;0,17] 0,5461	1,27 [0,58;2,81] 0,5471	1,21 [0,64;2,29] 0,5477
während der Behandlungsphase					
Simeprevir Placebo	77 77	17 (22,1) 16 (20,8)	0,01 [-0,12;0,14] 0,8443	1,08 [0,50;2,33] 0,8443	1,06 [0,58;1,95] 0,8444
QUEST-1 – nach 12 Wochen					
Simeprevir Placebo	264 130	42 (15,9) 14 (10,8)	0,05 [-0,02;0,12] 0,1454	1,57 [0,82;2,99] 0,1721	1,48 [0,84;2,60] 0,1776
während der Behandlungsphase					
Simeprevir Placebo	264 130	53 (20,1) 27 (20,8)	-0,01 [-0,09;0,08] 0,8727	0,96 [0,57;1,61] 0,8722	0,97 [0,64;1,46] 0,8720
QUEST-2 – nach 12 Wochen					
Simeprevir Placebo	257 134	35 (13,6) 21 (15,7)	-0,02 [-0,10;0,05] 0,5890	0,85 [0,47;1,53] 0,5826	0,87 [0,53;1,43] 0,5813
während der Behandlungsphase					
Simeprevir Placebo	257 134	53 (20,6) 37 (27,6)	-0,07 [-0,16;0,02] 0,1298	0,68 [0,42;1,11] 0,1203	0,75 [0,52;1,08] 0,1163

In Bezug auf Anämie ergaben sich in keiner der placebo-kontrollierten Studien statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen. In diesen Studien gab es einen Anteil von mindestens 6,0% (nach 12 Wochen) der Patienten, die eine Anämie erfuhren. Der maximale Anteil der Patienten mit einer Anämie betrug 27,6% für die gesamte Behandlungsphase. In der aktiv-kontrollierten ATTAIn Studie gab es in der Simeprevir-Gruppe sowohl nach der 12-wöchigen als auch nach der gesamten Behandlungsdauer signifikant weniger Anämie als in der Telaprevir-Gruppe.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für psychische Störungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (während der ersten 12 Wochen und während der gesamten Behandlungsphase)

Studie Gruppe	N	n (%)	Behandlungsunterschied		
			Risikodifferenz [95%-KI] p-Wert	Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
Studie mit Relapsern					
PROMISE – nach 12 Wochen					
Simeprevir Placebo	260 133	93(35,8) 50 (37,6)	-0,02 [-0,12;0,08] 0,7229	0,92 [0,60;1,43] 0,7220	0,95 [0,72;1,25] 0,7208
während der Behandlungsphase					
Simeprevir Placebo	260 133	108 (41,5) 62 (46,6)	-0,05 [-0,15;0,05] 0,3377	0,81 [0,53;1,24] 0,3366	0,89 [0,71; ,12] 0,3301
Studie mit Non-Respondern					
ATTAIN – nach 12 Wochen					
Simeprevir Telaprevir	379 384	101 (26,6) 105 (27,3)	-0,01 [-0,07;0,06] 0,8289	0,97 [0,70;1,33] 0,8289	0,97 [0,77;1,23] 0,8289
während der Behandlungsphase					
Simeprevir Telaprevir	379 384	133 (35,1) 138 (35,9)	-0,01 [-0,08;0,06] 0,8073	0,96 [0,72;1,30] 0,8073	0,98 [0,81;1,18] 0,8073
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR – nach 12 Wochen					
Simeprevir Placebo	77 77	37 (48,1) 37 (48,1)	0,00 [-0,16;0,16] 1,0000	1,00 [0,53;1,88] 1,0000	1,00 [0,72;1,39] 1,0000
während der Behandlungsphase					
Simeprevir Placebo	77 77	37 (48,1) 40 (51,9)	-0,04 [-0,20;0,12] 0,6285	0,86 [0,45;1,61] 0,6288	0,93 [0,67;1,27] 0,6291
QUEST-1 – nach 12 Wochen					
Simeprevir Placebo	264 130	103 (39,0) 56 (43,1)	-0,04 [-0,14;0,06] 0,4417	0,85 [0,55;1,29] 0,4399	0,91 [0,71;1,16] 0,4349
während der Behandlungsphase					
Simeprevir Placebo	264 130	110 (41,7) 64 (49,2)	-0,08 [-0,18;0,02] 0,1311	0,72 [0,47;1,10] 0,1307	0,84 [0,67;1,05] 0,1222

Studie Gruppe	N	n (%)	Behandlungsunterschied		
			Risikodifferenz [95%-KI] p-Wert	Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
QUEST-2 – nach 12 Wochen					
Simeprevir	257	102 (39,7)	0,06 [-0,04;0,16]	1,30 [0,84;2,01]	1,18 [0,89;1,57]
Placebo	134	45 (33,6)	0,2307	0,2372	0,2452
während der Behandlungsphase					
Simeprevir	257	112 (43,6)	0,01 [-0,09;0,11]	1,04 [0,68;1,59]	1,02 [0,81;1,30]
Placebo	134	57 (42,5)	0,8433	0,8439	0,8439

Der Anteil der Patienten mit mindestens einer psychischen Störung war sowohl innerhalb der placebo-kontrollierten Studien als auch innerhalb der aktiv-kontrollierten ATTAIN-Studie in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Während der Behandlungsphasen hatten zwischen 27% und 50% der Patienten eine psychische Störung. Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich nicht.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (während der ersten 12 Wochen und während der gesamten Behandlungsphase)

Studie Gruppe	N	n (%)	Behandlungsunterschied		
			Risikodifferenz [95%-KI] p-Wert	Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
Studie mit Relapsen					
PROMISE – nach 12 Wochen					
Simeprevir Placebo	260 133	43 (16,5) 13 (9,8)	0,07 [-0,00; 0,14] 0,0503	1,83 [0,95; 3,54] 0,0726	1,69 [0,94; 3,03] 0,0776
während der Behandlungsphase					
Simeprevir Placebo	260 133	70 (26,5) 31 (23,3)	0,04 [-0,05; 0,13] 0,4303	1,21 [0,75; 1,97] 0,4381	1,16 [0,80; 1,67] 0,4421
Studie mit Non-Respondern					
ATTAIN – nach 12 Wochen					
Simeprevir Telaprevir	379 384	55 (14,5) 64 (16,7)	-0,02 [-0,07; 0,03] 0,4117	0,85 [0,57;1,26] 0,4124	0,87 [0,63;1,21] 0,4127
während der Behandlungsphase					
Simeprevir Telaprevir	379 384	106 (28,0) 124 (32,3)	-0,04 [-0,11; 0,02] 0,1926	0,81 [0,60;1,11] 0,1935	0,87 [0,70;1,08] 0,1942
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR – nach 12 Wochen					
Simeprevir Placebo	77 77	17 (22,1) 23 (29,9)	-0,08 [-0,22; 0,06] 0,2683	0,67 [0,32; 1,38] 0,2716	0,74 [0,43; 1,27] 0,2739

Studie Gruppe	N	n (%)	Behandlungsunterschied		
			Risikodifferenz [95%-KI] p-Wert	Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
während der Behandlungsphase					
Simeprevir	77	23 (29,9)	-0,12 [-0,27; 0,03]	0,60 [0,31; 1,17]	0,72 [0,47; 1,11]
Placebo	77	32 (41,6)	0,1315	0,1347	0,1273
QUEST-1 – nach 12 Wochen					
Simeprevir	264	42 (15,9)	0,01 [-0,07; 0,08]	1,04 [0,58; 1,86]	1,03 [0,63; 1,69]
Placebo	130	20 (15,4)	0,8926	0,8931	0,8932
während der Behandlungsphase					
Simeprevir	264	71 (26,9)	-0,06 [-0,16; 0,04]	0,74 [0,47; 1,17]	0,81 [0,59; 1,11]
Placebo	130	43 (33,1)	0,2114	0,2039	0,1982
QUEST-2 – nach 12 Wochen					
Simeprevir	257	53 (20,6)	0,06 [-0,01; 0,14]	1,57 [0,89; 2,79]	1,45 [0,90; 2,35]
Placebo	134	19 (14,2)	0,1012	0,1207	0,1266
während der Behandlungsphase					
Simeprevir	257	77 (30,0)	-0,04 [-0,14; 0,05]	0,82 [0,52; 1,28]	0,87 [0,65; 1,18]
Placebo	134	46 (34,3)	0,3823	0,3777	0,3734

Der Anteil der Patienten mit Infektionen war in allen Studien zwischen den Behandlungsoptionen vergleichbar. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede, weder in den placebo-kontrollierten Studien noch in der aktiv-kontrollierten Studie.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für erhöhte Bilirubinwerte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (während der ersten 12 Wochen und während der gesamten Behandlungsphase)

Studie Gruppe	N	n (%)	Behandlungsunterschied		
			Risikodifferenz [95%-KI] p-Wert	Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
Studie mit Relapsen					
PROMISE – nach 12 Wochen					
Simeprevir Placebo	260 133	15 (5,8) 3 (2,3)	0,04 [-0,00;0,07] 0,0696	2,65 [0,75;9,33] 0,1284	2,56 [0,75;8,68] 0,1320
während der Behandlungsphase					
Simeprevir Placebo	260 133	16 (6,2) 3 (2,3)	0,04 [0,00;0,08] 0,0478	2,84 [0,81; 9,93] 0,1019	2,73 [0,81;9,20] 0,1055
Studie mit Non-Respondern					
ATTAIN – nach 12 Wochen					
Simeprevir Telaprevir	379 384	30 (7,9) 28 (7,3)	0,01 [-0,03;0,04] 0,7451	1,09 [0,64;1,87] 0,7451	1,09 [0,66;1,78] 0,7452
während der Behandlungsphase					
Simeprevir Telaprevir	379 384	30 (7,9) 31 (8,1)	-0,00 [-0,04;0,04] 0,9361	0,98 [0,58;1,65] 0,9361	0,98 [0,61;1,59] 0,9361
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR – nach 12 Wochen					
Simeprevir Placebo	77 77	12 (15,6) 2 (2,6)	0,13 [0,04;0,22] 0,0040	6,92 [1,49;32,08] 0,0134	6,00 [1,39;25,92] 0,0164
während der Behandlungsphase					
Simeprevir Placebo	77 77	12 (15,6) 2 (2,6)	0,13 [0,04;0,22] 0,0040	6,92 [1,49;32,08] 0,0134	6,00 [1,39;25,92] 0,0164
QUEST-1 – nach 12 Wochen					
Simeprevir Placebo	264 130	24 (9,1) 5 (3,8)	0,05 [0,00;0,10] 0,0319	2,50 [0,93;6,71] 0,0690	2,36 [0,92;6,05] 0,0730
während der Behandlungsphase					
Simeprevir Placebo	264 130	24 (9,1) 6 (4,6)	0,04 [-0,01;0,09] 0,0796	2,07 [0,82;5,19] 0,1222	1,97 [0,83;4,70] 0,1265
QUEST-2 – nach 12 Wochen					
Simeprevir Placebo	257 134	23 (8,9) 3 (2,2)	0,07 [0,02;0,11] 0,0022	4,29 [1,26;14,57] 0,0195	4,00 [1,22;13,07] 0,0219
während der Behandlungsphase					
Simeprevir Placebo	257 134	24 (9,3) 3 (2,2)	0,07 [0,03;0,11] 0,0014	4,50 [1,33;15,22] 0,0156	4,17 [1,28;13,60] 0,0179

In allen placebo-kontrollierten Studien war der Anteil der Patienten mit erhöhten Bilirubinwerten unter Triple-Therapie höher als unter Dual-Therapie. In der QUEST-2 war der Anteil der Patienten sowohl nach 12 Wochen als auch während der gesamten Behandlungsdauer statistisch signifikant erhöht. In der aktiv-kontrollierten ATTAIN Studie zeigten sich bezüglich der Gesamtrate der Patienten mit erhöhten Bilirubinwerten keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für kutane Reaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (während der ersten 12 Wochen und während der gesamten Behandlungsphase)

Studie Gruppe	N	n (%)	Behandlungsunterschied		
			Risikodifferenz [95%-KI] p-Wert	Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
Studie mit Relapsern					
PROMISE – nach 12 Wochen					
Simeprevir Placebo	260 133	48 (18,5) 19 (14,3)	0,04 [-0,03; 0,12] 0,2809	1,36 [0,76; 2,42] 0,2988	1,29 [0,79; 2,11] 0,3035
während der Behandlungsphase					
Simeprevir Placebo	260 133	60 (23,1) 30 (22,6)	0,01 [-0,08; 0,09] 0,9073	1,03 [0,63; 1,70] 0,9075	1,02 [0,70; 1,50] 0,9076
Studie mit Non-Respondern					
ATTAIN – nach 12 Wochen					
Simeprevir Telaprevir	379 384	81 (21,4) 119 (31,0)	-0,10 [-0,16; -0,03] 0,0024	0,61 [0,44;0,84] 0,0026	0,69 [0,54;0,88] 0,0028
während der Behandlungsphase					
Simeprevir Telaprevir	379 384	95 (25,1) 133 (34,6)	-0,10 [-0,16; -0,03] 0,0037	0,63 [0,46;0,86] 0,0040	0,72 [0,58;0,90] 0,0043
Studien mit therapie-naïven Patienten					
PILLAR – nach 12 Wochen					
Simeprevir Placebo	77 77	23 (29,9) 18 (23,4)	0,06 [-0,07; 0,20] 0,3607	1,40 [0,68; 2,86] 0,3629	1,28 [0,75; 2,17] 0,3645
während der Behandlungsphase					
Simeprevir Placebo	77 77	24 (31,2) 23 (29,9)	0,01 [-0,13; 0,16] 0,8611	1,06 [0,54; 2,11] 0,8611	1,04 [0,65; 1,68] 0,8611
QUEST-1 – nach 12 Wochen					
Simeprevir Placebo	264 130	72 (27,3) 33 (25,4)	0,02 [-0,07; 0,11] 0,6878	1,10 [0,68; 1,78] 0,6903	1,07 [0,75; 1,53] 0,6916
während der Behandlungsphase					
Simeprevir Placebo	264 130	90 (34,1) 42 (32,3)	0,02 [-0,08; 0,12] 0,7231	1,08 [0,69; 1,69] 0,7244	1,06 [0,78; 1,42] 0,7257

Studie Gruppe	N	n (%)	Behandlungsunterschied		
			Risikodifferenz [95%-KI] p-Wert	Odds Ratio [95%-KI] p-Wert	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert
QUEST-2 – nach 12 Wochen					
Simeprevir Placebo	257 134	61 (23,7) 15 (11,2)	0,13 [0,05; 0,20] 0,0010	2,47 [1,34; 4,54] 0,0036	2,12 [1,25; 3,58] 0,0050
während der Behandlungsphase					
Simeprevir Placebo	257 134	69 (26,8) 27 (20,1)	0,07 [-0,02; 0,15] 0,1307	1,45 [0,88; 2,41] 0,1453	1,33 [0,90; 1,97] 0,1521

Kutane Reaktionen traten in allen placebo-kontrollierten Studien unter der Triple-Therapie häufiger auf als unter der Dual-Therapie. Die Unterschiede erwiesen sich jedoch nur in der QUEST-2 Studie während der ersten 12 Wochen als statistisch signifikant. In der aktiv-kontrollierten ATTAIN gab es in der Telaprevir-Behandlungsgruppe signifikant mehr Patienten mit einer kutanen Reaktion als in der Simeprevir-Behandlungsgruppe.

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.

Im Folgenden werden für die Endpunkte Gesamtrate UE, Gesamtrate SUE, Abbruch UE und die UE vom speziellen Interesse während der gesamten Behandlungsphase und während der ersten 12 Wochen Meta-Analysen durchgeführt. Es wird sich dabei auf ein Zusammenfassen der PILLAR, QUEST-1 und QUEST-2 Studien beschränkt, da diese Studien die gleiche Patientenpopulation (therapienaiv) betreffen.

Gesamtrate UE:

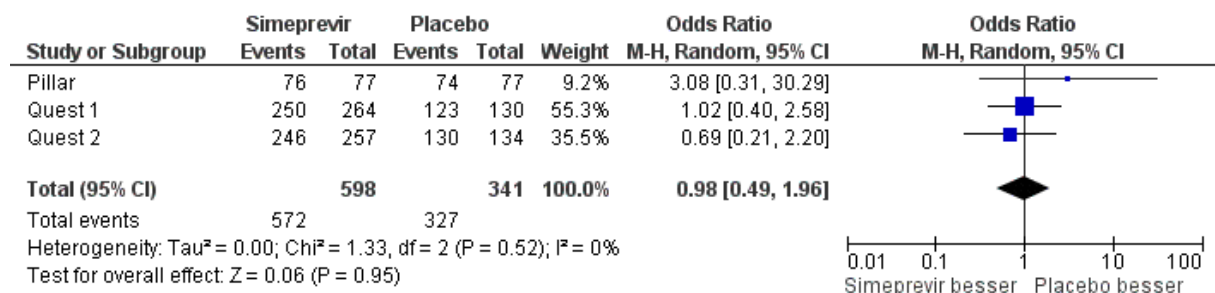


Abbildung 32: Meta-Analyse Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (12 Wochen) aus RCT; Simeprevir versus Placebo

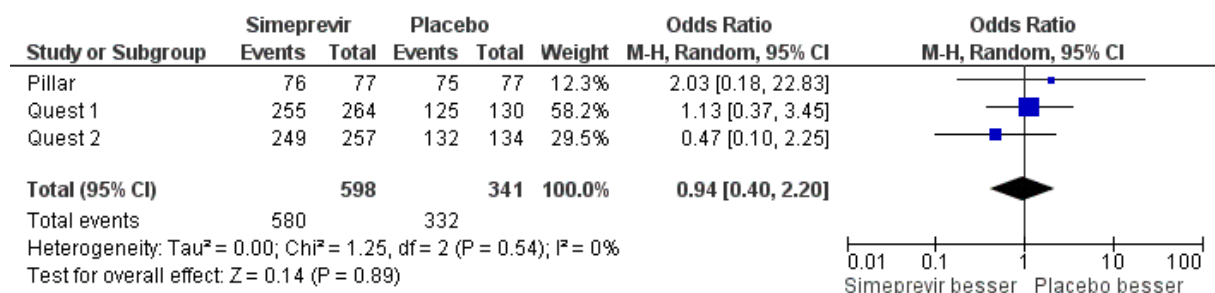


Abbildung 33: Meta-Analyse Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (gesamte Behandlungsphase) aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE ergaben sich bei jeweils homogener Datenlage ($I^2=0\%$, $p=0,52$ und $I^2=0\%$; $p=0,39$) keine signifikanten Ergebnisse zwischen den Behandlungsoptionen.

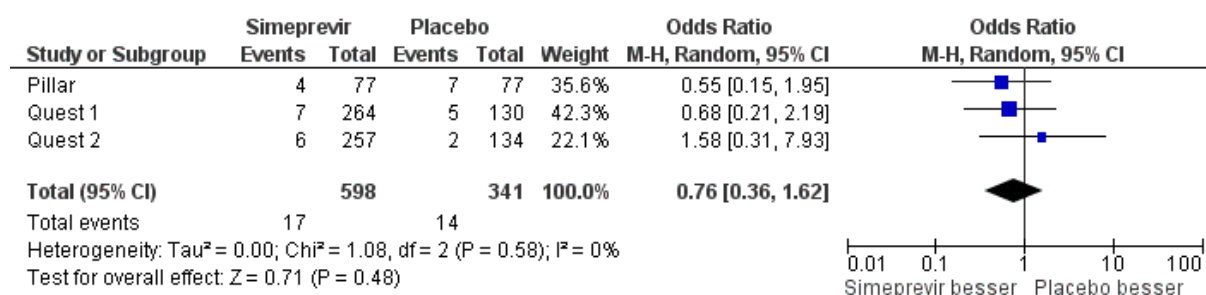
Gesamtrate SUE:

Abbildung 34: Meta-Analyse Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (12 Wochen) aus RCT; Simeprevir versus Placebo

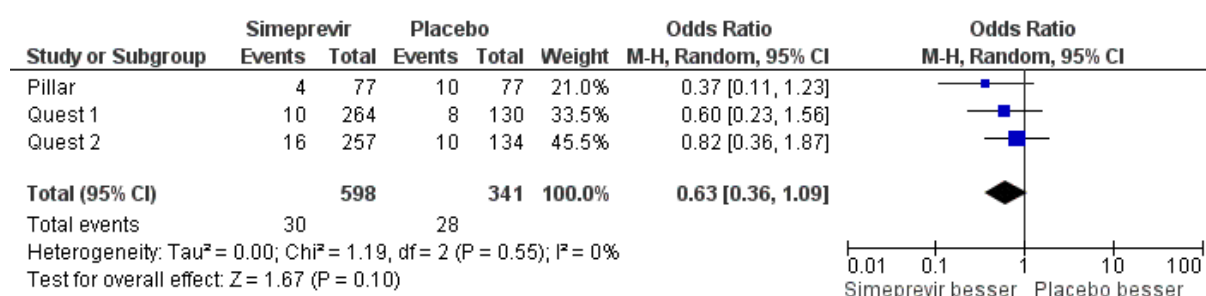


Abbildung 35: Meta-Analyse Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (gesamte Behandlungsphase) aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE während der Behandlungsphase ergab sich bei moderater Datenlage ($I^2=47\%$; $p=0,15$) kein statistisch signifikanter Unterschied. Sowohl die Einzelschätzer als auch der Gesamtschätzer zeigten keine signifikanten Ergebnisse. Auch bezüglich der Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE während der ersten 12 Wochen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,58$).

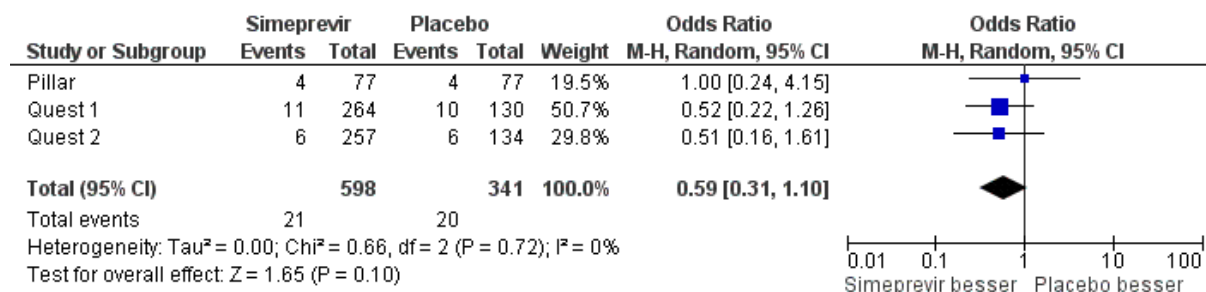
Abbruch aufgrund von UE:

Abbildung 36: Meta-Analyse Abbruch aufgrund UE (12 Wochen) aus RCT; Simeprevir versus Placebo

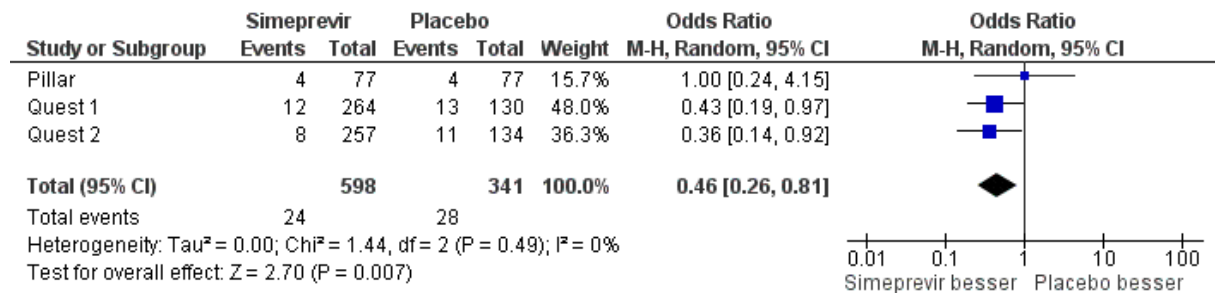


Abbildung 37: Meta-Analyse Abbruch aufgrund UE (gesamte Behandlungsphase) aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Während der gesamten Behandlungsphase zeigte die Meta-Analyse bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,49$) bezüglich der Abbruchrate aufgrund UE einen Vorteil für die Triple-Therapie im Gegensatz zu einer Dual-Therapie. Während der ersten 12 Wochen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,72$), wobei aber auch hier der Punktschätzer zugunsten von Simeprevir lag. Dabei ist die unterschiedliche Operationalisierung dieses Endpunktes zu beachten. In der PILLAR wurde der Anteil der Patienten, die die gesamte Medikation aufgrund eines UE abgebrochen hatten, erhoben und in der QUEST-1 und QUEST-2 wurde der Anteil der Patienten erhoben, die mindestens ein Medikament aufgrund eines UE abgesetzt hatten.

Weitere UE:

Anämie:

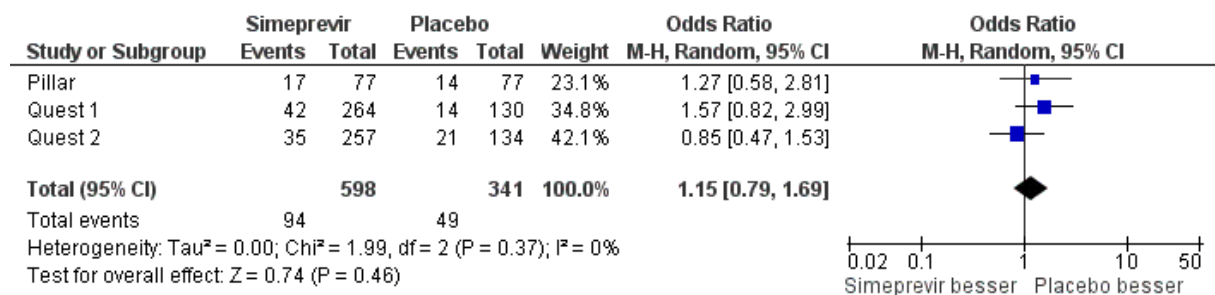


Abbildung 38: Meta-Analyse Anämie (12 Wochen) aus RCT; Simeprevir versus Placebo

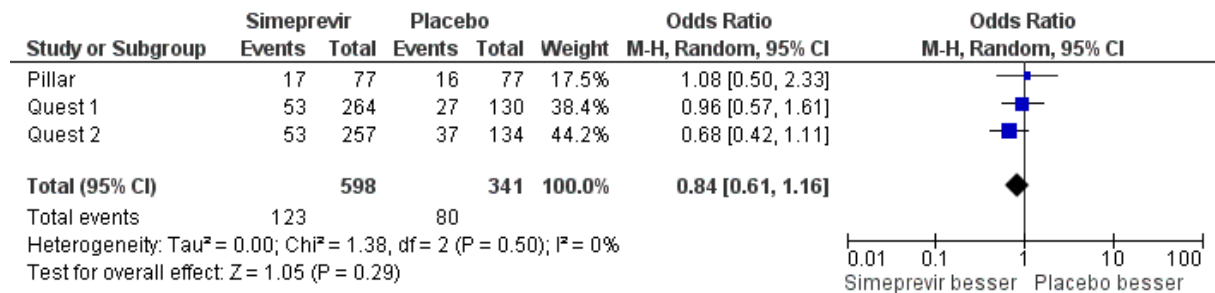


Abbildung 39: Meta-Analyse Anämie (gesamte Behandlungsphase) aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Bezüglich der Anzahl der Patienten, die eine Anämie erlitten, zeigten sich weder während der ersten 12 Wochen noch während der gesamten Behandlungsphase bei jeweils homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,37$ und $I^2=0\%$, $p=0,50$) signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen.

Psychische Störungen:

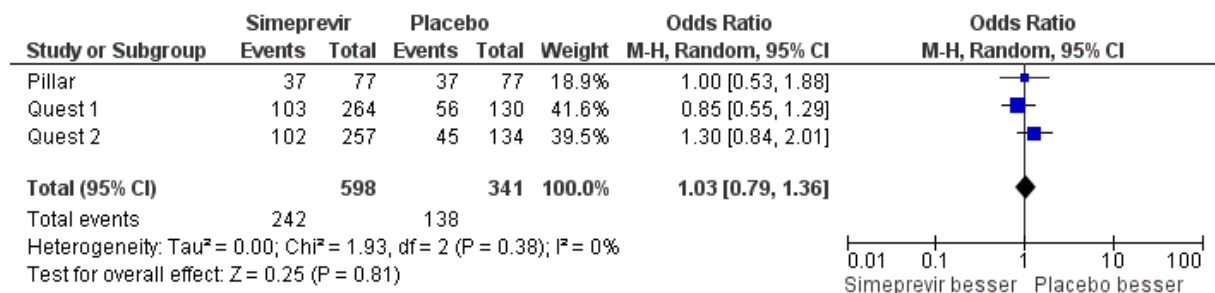


Abbildung 40: Meta-Analyse psychische Störungen (12 Wochen) aus RCT; Simeprevir versus Placebo

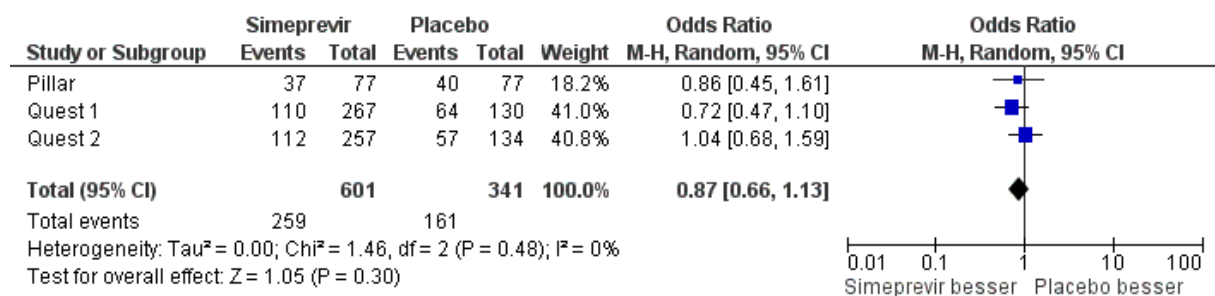


Abbildung 41: Meta-Analyse psychische Störungen (gesamte Behandlungsphase) aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Bezüglich des Endpunktes psychische Störungen ergab die Meta-Analyse weder während der ersten 12 Wochen noch während der gesamten Behandlungsphase bei homogener Datenlage

($I^2=0\%$; $p=0,38$ und $I^2=0\%$; $p=0,48$) signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen.

Infektionen:

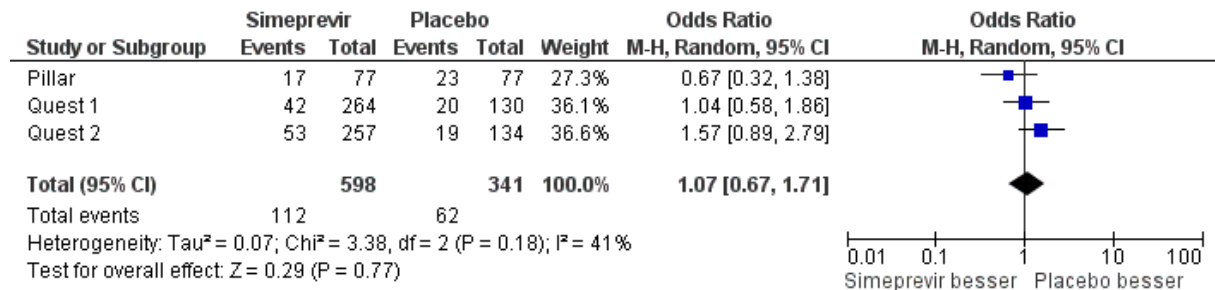


Abbildung 42: Meta-Analyse Infektionen (12 Wochen) aus RCT; Simeprevir versus Placebo

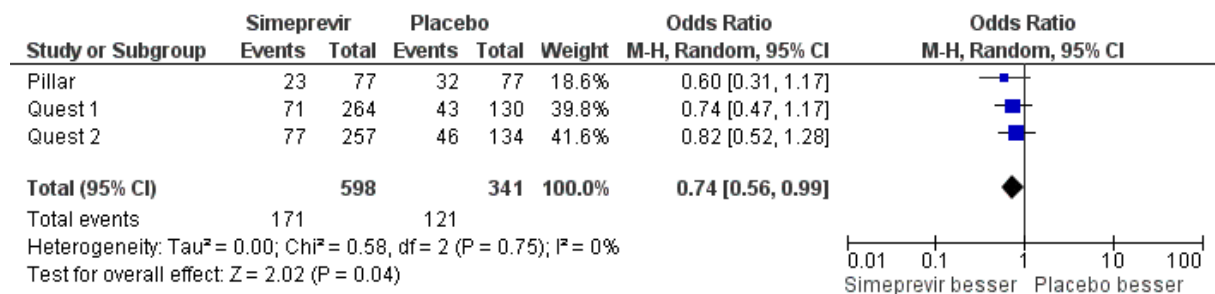


Abbildung 43: Meta-Analyse Infektionen (gesamte Behandlungsphase) aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Während der ersten 12 Wochen zeigte die Meta-Analyse bei mittelmäßiger Heterogenität ($I^2=41\%$; $p=0,18$) kein statistisch signifikantes Ergebnis. Während der Punktschätzer in der PILLAR zugunsten von der Triple-Therapie ist, begünstigen die Punktschätzer von der QUEST-1 und QUEST-2 die Dual-Therapie. Betrachtet man die gesamte Behandlungsphase, ergab die Meta-Analyse jedoch ein zugunsten der Triple-Therapie signifikantes Ergebnis bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,75$).

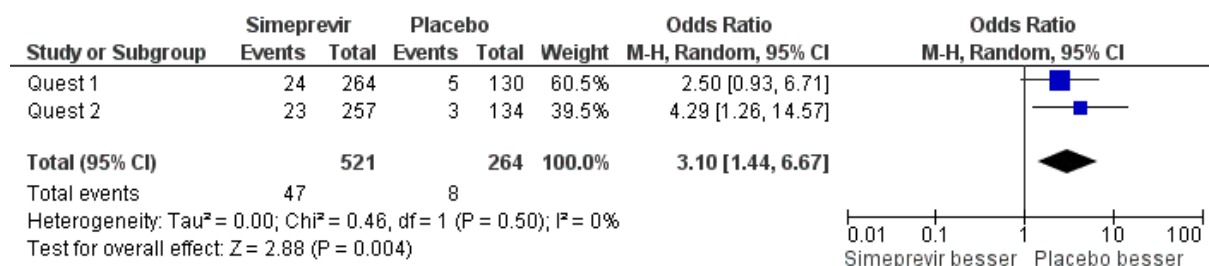
Bilirubinwerte:

Abbildung 44: Meta-Analyse für erhöhte Bilirubinwerte (12 Wochen) aus RCT; Simeprevir versus Placebo

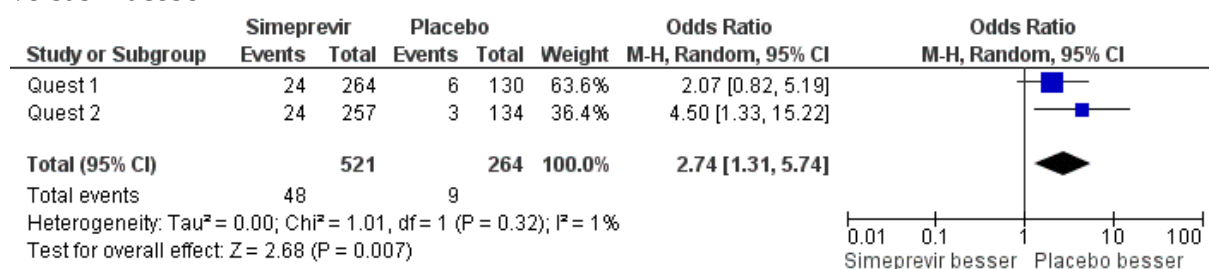


Abbildung 45: Meta-Analyse für erhöhte Bilirubinwerte (gesamte Behandlungsphase) aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Bezüglich der Anzahl der Patienten mit erhöhten Bilirubinwerten ergaben die Meta-Analysen sowohl während der ersten 12 Wochen als auch während der gesamten Behandlungsphase bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,50$ und $I^2=1\%$; $p=0,32$) statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Simeprevir gegenüber Placebo.

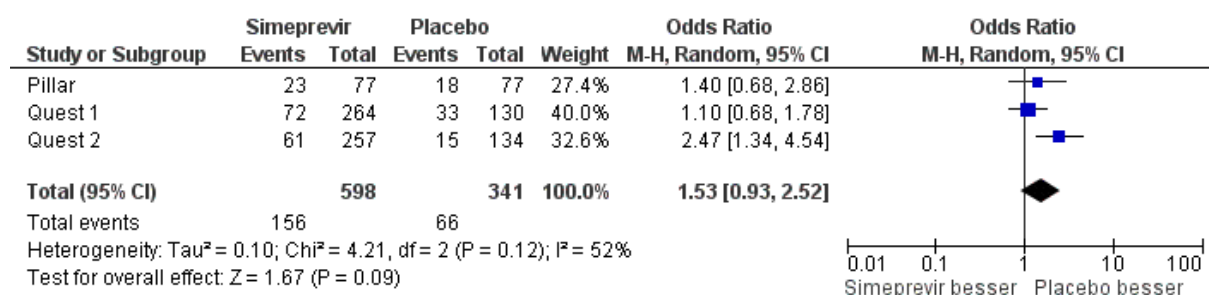
Kutane Reaktion:

Abbildung 46: Meta-Analyse kutane Reaktion (12 Wochen) aus RCT; Simeprevir versus Placebo

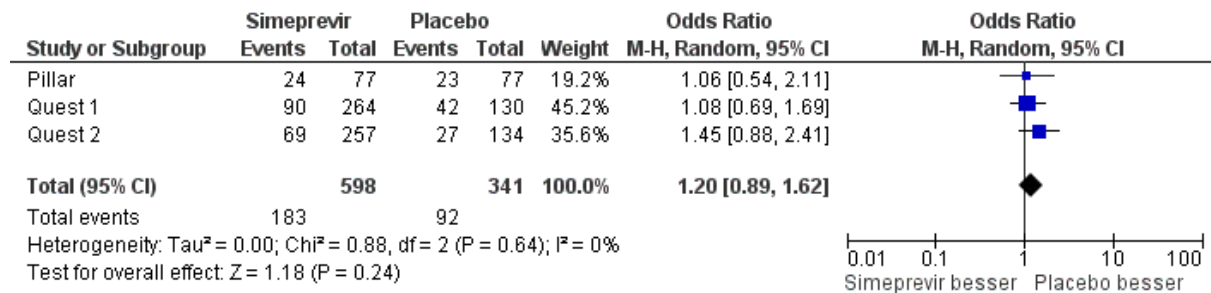


Abbildung 47: Meta-Analyse kutane Reaktion (gesamte Behandlungsphase) aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Bezüglich der Anzahl der Patienten mit kutanen Reaktionen ergaben die Meta-Analyse weder während der ersten 12 Wochen noch während der gesamten Behandlungsphase bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,37$ und $I^2=0\%$; $p=0,62$) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen (SVR) – RCT

Im Folgenden wurden der SVR12 und der SVR24 für die folgenden Subgruppen untersucht. Für die Relapser und Vorbehandelte Patienten wurden die Interaktionstest basierend auf dem Odds Ratio berechnet, bei den therapie-naiven Patienten wurden die Studien meta-analysiert und der Interaktionstest ebenfalls basierend auf dem Odds Ratio berechnet.

- Altersgruppe (<45 / 45-65 / >65 Jahre)
- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Ausgangsviruslast (<800.000 IU/mL / ≥800.000 IU/mL)
- Stadium der Lebererkrankung (keine Fibrose + portale Fibrose / Bindegewebsbrücken + Zirrhose)
- Q80K-Polymorphismus Polymorphismus vor Behandlungsbeginn (nein / ja)
- Genotyp (1a / 1b)
- Länder

Zusätzlich wurden für den Endpunkt SVR12 noch die Subgruppenanalysen nach IL28B und nach BMI durchgeführt.

Relapser:

Zusammenfassend ergaben sich für PROMISE weder für die SVR12 noch für die SVR24 Hinweise auf eine Effektmodifikation durch Geschlecht, Viruslast, Stadium der Lebererkrankung, Genotyp oder Länder. Hinsichtlich des Alters ergab sich ein Hinweis ($p=0,18$) auf eine Effektmodifikation bezüglich des SVR12, jedoch zeigten alle Subgruppen zugunsten von Simeprevir, wobei der Effekt in der Subgruppe der unter 45-jährigen am geringsten war. Durch die gleichgerichteten Effekte ergaben sich keine fazitrelevanten Auswirkungen auf die Interpretation bezüglich des SVR12 hinsichtlich des Alters der Patienten. Hinsichtlich des Q80K-Polymorphismus vor Behandlungsbeginn gab es einen Beleg (p -Werte der Interaktionstests: 0,0422 und 0,0475) für eine Effektmodifikation (SVR12: siehe Tabelle 4-49 und SVR24: Tabelle 4-50). Patienten ohne diesen Polymorphismus hatten bezüglich des SVR12 und SVR24 einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Triple-Therapie gegenüber der Dual-Therapie, wohingegen die Patienten mit diesem Polymorphismus keinen statistisch signifikanten Unterschied hatten. Bezüglich des IL28B und des BMI zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Vorbehandelte Patienten:

Hinsichtlich des Geschlechts, der Viruslast, des Metavir Score, des Q80K-Polymorphismus, des IL28B, der Länder und des Zirrhose-Status zeigte sich bezüglich des SVR12 kein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Hinsichtlich des Alters ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation, jedoch zeigten sich in keiner der Subgruppen hinsichtlich des Alters signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen.

Therapienaive Patienten:

Auch in der PILLAR, QUEST-1 und QUEST-2 gab es diese Belege ($p=0,01$ und $p=0,01$) auf Effektmodifikationen durch den Q80K- Polymorphismus vor Behandlungsbeginn. Weitere Effektmodifikationen wurden in diesen Studien nicht gefunden. In der Meta-Analyse der Subgruppe der Patienten ohne diesen Polymorphismus zeigte sich bezüglich des SVR12 und SVR24 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Triple-Therapie gegenüber der Dual-Therapie, wohingegen die Meta-Analyse der Subgruppe der Patienten mit diesem Polymorphismus keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigte. Bezüglich der Mutation IL28B und des BMI der Patienten ergaben sich keine signifikanten Interaktionen.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für SVR12 stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo / Telaprevir** N / n (%)		OR [95%-KI]
Studie mit Relapsern					
PROMISE*					
Männlich	179	139 (77,7)	79	28 (35,4)	6,33 [3,54;11,30]
Weiblich	81	67 (82,7)	54	20 (37,0)	8,14 [3,66;18,07]
Studie mit Non-Respondern					
ATTAIN°					
Männlich	243	122 (50,2)	223	116 (52,0)	0,93 [0,65;1,34]
Weiblich	136	81 (59,6)	161	94 (58,4)	1,05 [0,66;1,67]
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
Männlich	43	36 (83,7)	39	28 (71,8)	2,02 [0,69;5,88]
Weiblich	34	26 (76,5)	38	23 (60,5)	2,12 [0,76;5,91]
QUEST-1					
Männlich	148	117 (79,1)	74	36 (48,6)	3,98 [2,18;7,29]
Weiblich	116	93 (80,2)	56	29 (51,8)	3,76 [1,88;7,54]
QUEST-2					
Männlich	140	110 (78,6)	77	36 (46,8)	4,18 [2,29;7,63]
Weiblich	117	99 (84,6)	57	31 (54,4)	4,61 [2,24;9,51]
*Interaktionstest: 0,62 °Interaktionstest: p=0,69					
**Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa					

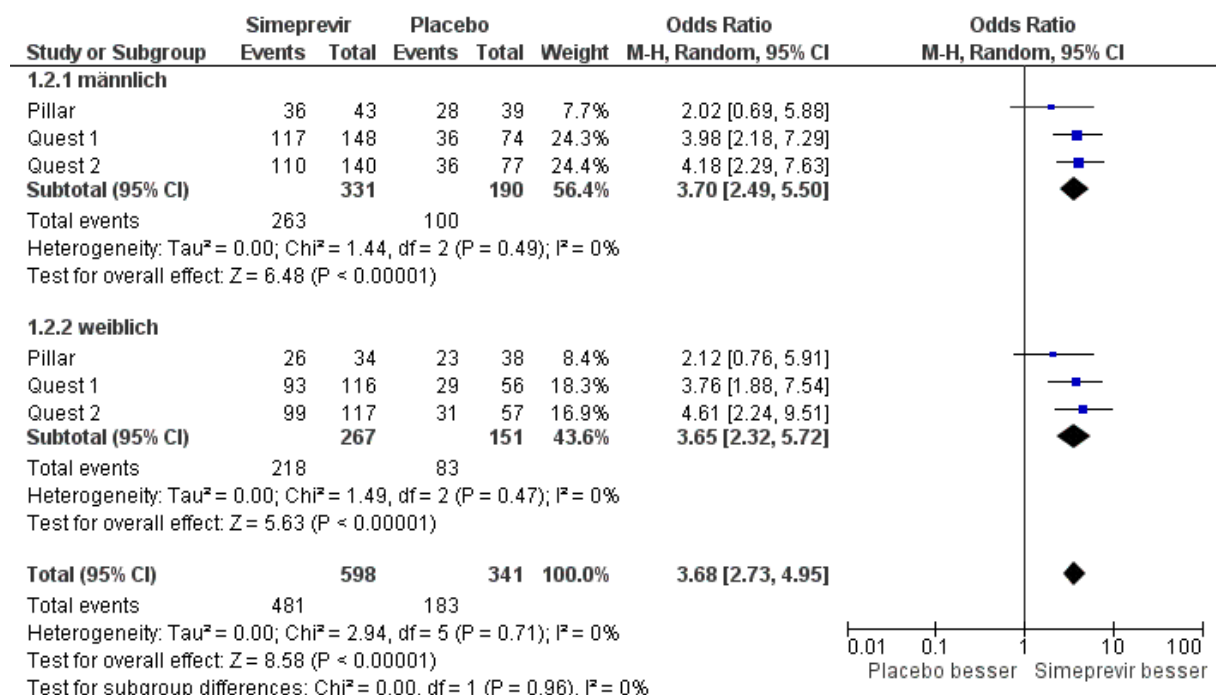


Abbildung 48: Meta-Analyse SVR12 stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-42: Ergebnisse für SVR24 stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Simeprevir** N/ n (%)		Placebo** N/ n (%)		OR [95%-KI]
Studie mit Relapsen					
PROMISE*					
Männlich	179	135 (75,4)	79	26 (32,9)	6,25 [3,50;11,17]
Weiblich	81	66 (81,5)	19	54 (35,2)	8,11 [3,67;17,88]
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
Männlich	43	36 (83,7)	39	28 (71,8)	2,02 [0,69;5,88]
Weiblich	34	26 (76,5)	38	22 (57,9)	2,36 [0,85;6,56]
QUEST-1					
Männlich	148	117 (79,1)	74	36 (48,6)	3,98 [2,18;7,29]
Weiblich	116	93 (80,2)	56	28 (50,0)	4,04 [2,02;8,10]

Studie	Simeprevir** N/ n (%)		Placebo** N/ n (%)		OR [95%-KI]
Studie mit Relapsern					
PROMISE*					
QUEST-2					
Männlich	140	109 (77,9)	77	36 (46,8)	4,00 [2,20;7,29]
Weiblich	117	98 (83,8)	57	31 (54,4)	4,33 [2,11;8,85]
*Interaktionstest: p=0,60 **Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa					

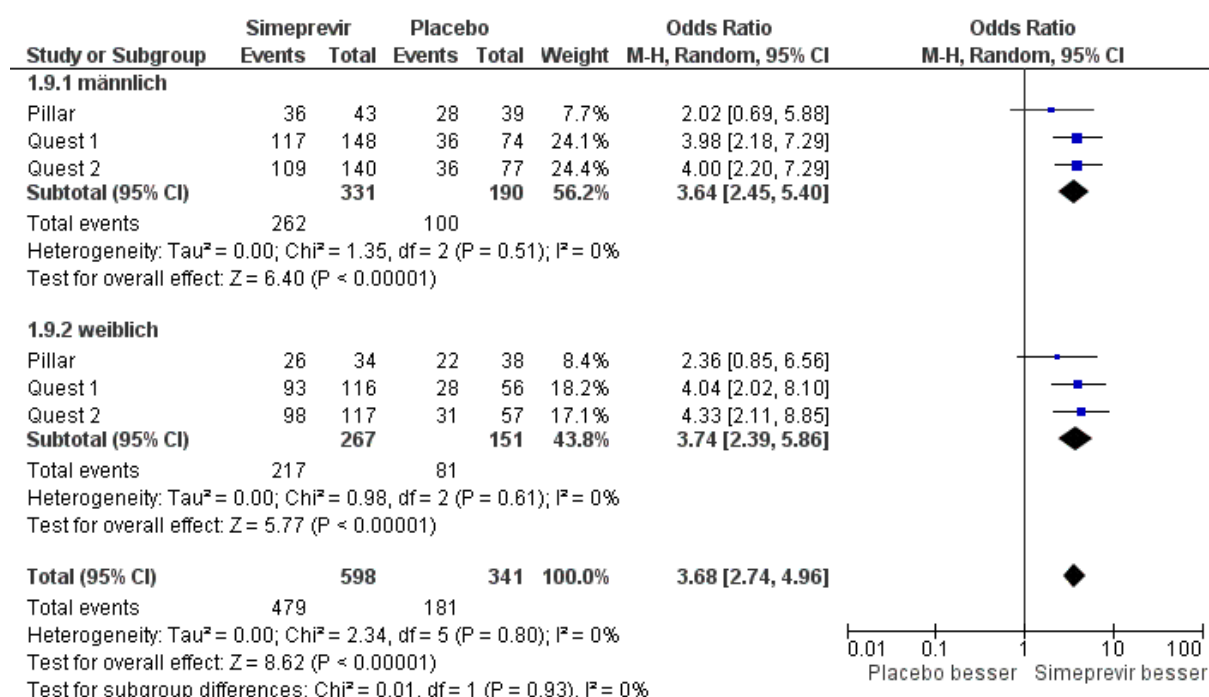


Abbildung 49: Meta-Analyse SVR24 stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-43: Ergebnisse für SVR12 stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Simeprevir** N/ n (%)		Placebo / Telaprevir ** N/ n (%)		OR [95%-KI]
Studie mit Relapsen					
PROMISE*					
Alter ≤45 Jahre	78	64 (82,1)	35	20 (57,1)	3,43 [1,42;8,30]
Alter >45 - 65	172	134 (77,9)	95	28 (29,5)	8,44 [4,77;14,91]

Studie	Simeprevir** N/ n (%)		Placebo / Telaprevir ** N/ n (%)		OR [95%-KI]
Alter >65	10	8 (80,0)	3	0 (0,0)	23,80 [0,89;633,53]
Studie mit Non-Respondern					
ATTAIN°					
Alter ≤45 Jahre	119	66 (55,5)	114	77 (67,5)	0,60 [0,35;1,02]
Alter >45 - 65	252	131 (52,0)	255	125 (49,0)	1,13 [0,79;1,60]
Alter >65	8	6 (75,0)	15	8 (53,3)	2,63 [0,39;17,46]
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
Alter ≤45 Jahre	34	28 (82,4)	39	27 (69,2)	2,07 [0,68;6,32]
Alter >45 - 65	41	33 (80,5)	36	24 (66,7)	2,06 [0,73;5,82]
Alter >65	2	1 (50,0)	2	0 (0,0)	5,00 [0,11;220,62]
QUEST-1					
Alter ≤45 Jahre	115	101 (87,8)	53	30 (56,6)	5,53 [2,54;12,06]
Alter >45 - 65	143	103 (72,0)	76	35 (46,1)	3,02 [1,69;5,39]
Alter >65	6	6 (100,0)	1	0 (0,0)	39, 00 [0,53;2883,60]
QUEST-2					
Alter ≤45 Jahre	122	105 (86,1)	58	31 (53,4)	5,38 [2,60;11,13]
Alter >45 - 65	130	100 (76,9)	72	35 (48,6)	3,52 [1,90;6,52]
Alter >65	5	4 (80,0)	4	1 (25,0)	12,00 [0,51;280,09]
*Interaktionstest: p=0,18 °Interaktionstest: p=0,09					
**Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa					

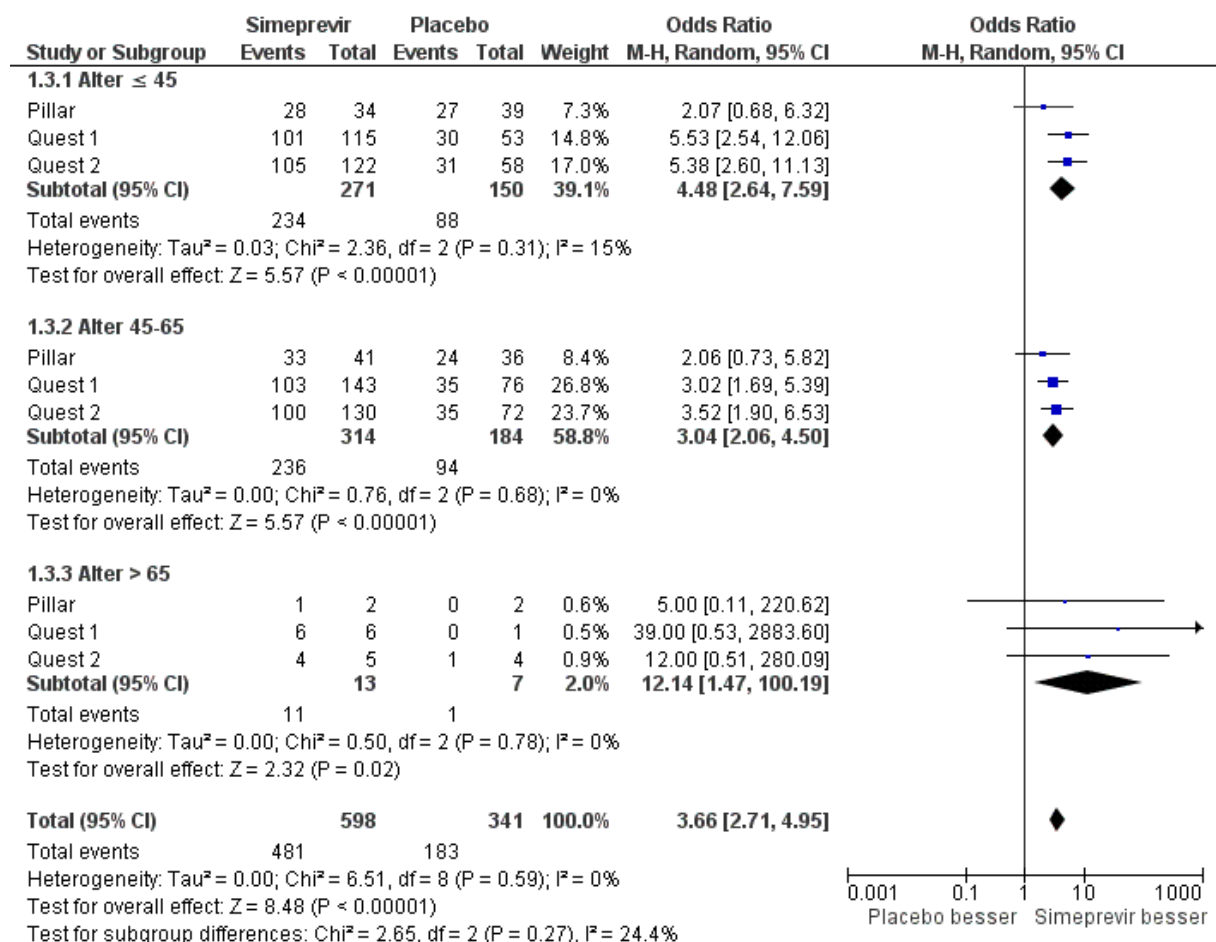


Abbildung 50: Meta-Analyse SVR12 stratifiziert nach Alter aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-44: Ergebnisse für SVR24 stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo** N/ n (%)		OR [95%-KI]
Studie mit Relapsen					
PROMISE*					
Alter ≤ 45 Jahre	78	63 (80,8)	35	19 (54,3)	3,54 [1,48;8,45]
Alter >45 - 65	172	130 (75,6)	95	26 (27,4)	8,21 [4,65;14,52]
Alter > 65	10	8 (80,0)	3	0 (0,0)	23,80 [0,89;633,53]

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo** N/ n (%)		OR [95%-KI]
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
Alter ≤45 Jahre	34	28 (82,4)	39	27 (69,2)	2,07 [0,68;6,32]
Alter >45-65	41	33 (80,5)	36	24 (66,7)	2,06 [0,73;5,82]
Alter >65	2	1 (50,0)	2	0 (0,0)	5,00 [0,11;220,62]
QUEST-1					
Alter ≤45 Jahre	115	101 (87,8)	53	30 (56,6)	5,53 [2,54;12,06]
Alter >45-65	143	103 (72,0)	76	34 (44,7)	3,02 [1,69;5,39]
Alter >65	6	6 (100,0)	1	0 (0,0)	39,00 [0,53;2883,60]
QUEST-2					
Alter ≤45 Jahre	122	105 (86,1)	58	31 (53,4)	5,38 [2,60;11,13]
Alter >45-65	130	98 (75,4)	72	35 (48,6)	3,52 [1,90;6,53]
Alter >65	5	4 (80,0)	4	1 (25,0)	12,00 [0,51;280,09]
*Interaktionstest: p=0,21					
**Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa					

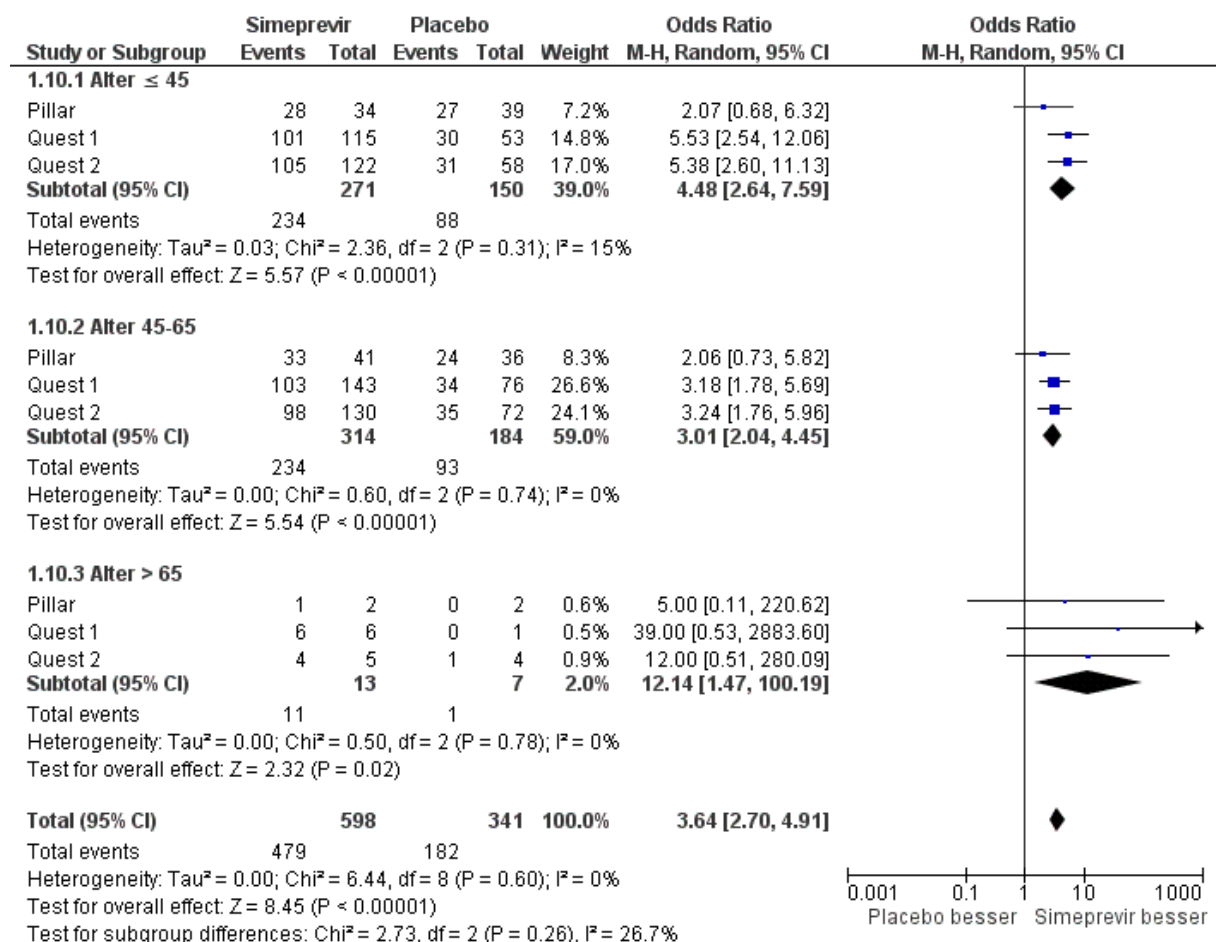


Abbildung 51: Meta-Analyse SVR24 stratifiziert nach Alter aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-45: Ergebnisse für SVR12 stratifiziert nach Viruslast aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo / Telaprevir** N / n (%)		OR [95%-KI]
Studie mit Relapsen					
PROMISE*					
≤800.000 IU/mL	41	34 (82,9)	23	13(56,5)	3,74 [1,17;11,90]
>800.000 IU/mL	219	172 (78,5)	110	35(31,8)	7,84 [4,69;13,12]
Studie mit Non-Respondern					
ATTAIN°					
≤800.000 IU/mL	44	28 (63,6)	50	34 (68,0)	0,82 [0,35;1,94]
>800.000 IU/mL	335	175 (52,2)	334	176 (52,7)	0,98 [0,72;1,33]

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo / Telaprevir** N / n (%)		OR [95%-KI]
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
≤800.000 IU/mL	8	8 (100)	14	10 (71,4)	7,29 [0,34;155,15]
>800.000 IU/mL	69	54 (78,3)	63	41 (65,1)	1,93 [0,89;4,18]
QUEST-1					
≤800.000 IU/mL	46	42 (91,3)	34	25 (73,5)	3,78 [1,05;13,56]
>800.000 IU/mL	218	168 (77,1)	96	40 (41,7)	4,70 [2,81;7,87]
QUEST-2					
≤800.000 IU/mL	58	54 (93,1)	36	29(80,6)	3,26 [0,88;12,06]
>800.000 IU/mL	199	155 (77,9)	98	38(38,8)	5,56 [3,29;9,42]
*Interaktionstest: p=0,25°Interaktionstest: 0,70					
**Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa					

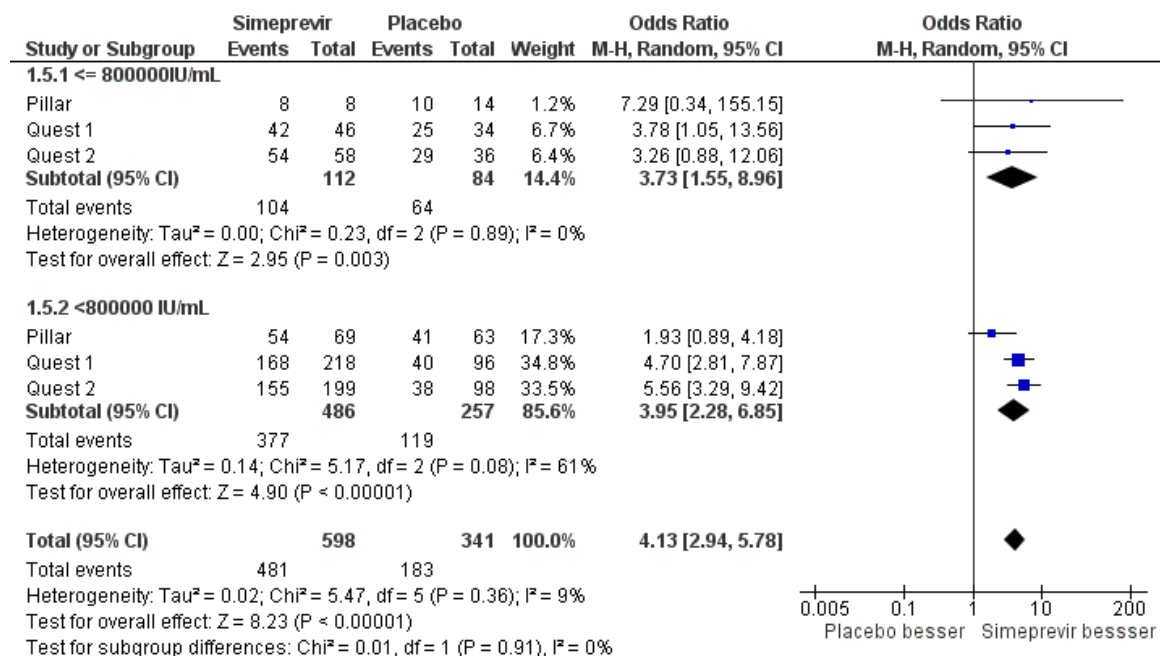


Abbildung 52: Meta-Analyse SVR12 stratifiziert nach Viruslast aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-46: Ergebnisse für SVR24 stratifiziert nach Viruslast aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo** N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
Studie mir Relapsern					
PROMISE*					
≤800.000 IU/mL	41	34 (82,9)	23	11(47,8)	5,30 [1,67;16,80]
>800.000 IU/mL	219	167 (76,3)	110	34(30,9)	7,18 [4,31; 11,96]
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
≤800.000 IU/mL	8	8 (100,0)	14	10 (71,4)	7,29 [0,34;155,15]
>800.000 IU/mL	69	54 (84,7)	63	40 (63,5)	2,07 [0,96;4,46]
QUEST-1					
≤800.000 IU/mL	46	42 (91,3)	34	24 (70,6)	4,38 [1,24;15,48]
>800.000 IU/mL	218	168 (77,1)	96	40 (41,7)	4,70 [2,81;7,87]
QUEST-2					
≤800.000 IU/mL	58	54 (93,1)	36	29(80,6)	3,26 [0,88;12,06]
>800.000 IU/mL	199	153 (76,9)	98	38(38,8)	5,25 [3,11;8,86]
*Interaktionstest: p=0,64					
**Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa					

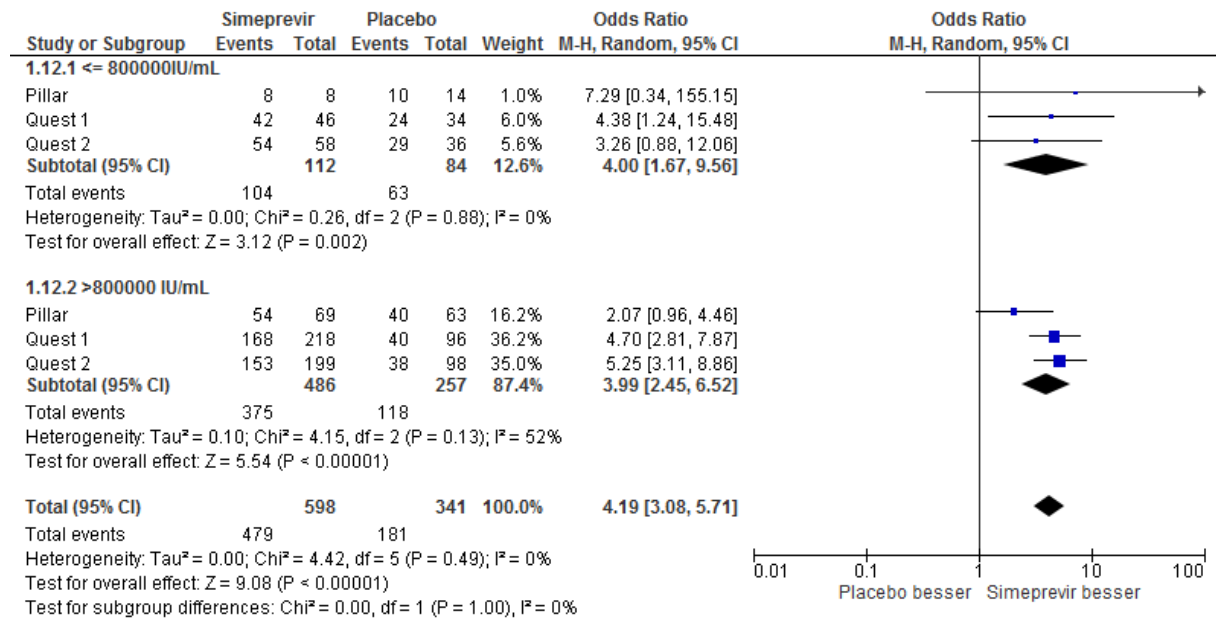


Abbildung 53: Meta-Analyse SVR24 stratifiziert nach Viruslast aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-47: Ergebnisse für SVR12 stratifiziert nach Metavir Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo / Telaprevir ** N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsern					
PROMISE*					
F0-F2	167	137 (82,0)	98	39 (39,8)	6,91 [3,92;12,16]
F3-F4	83	61 (73,5)	34	8 (23,5)	9,01 [3,55;22,85]
Studie mit Non-Respondern					
ATTAIN°					
F0-F2	173	106 (61,3)	184	110 (59,8)	1,06 [0,70;1,63]
F3-F4	138	63 (45,7)	148	68 (45,9)	0,99 [0,62;1,57]
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
F0-F2	70	57 (81,4)	70	46 (65,7)	2,29 [1,05;4,98]
F3-F4	7	5 (71,4)	7	5 (71,4)	1,00 [0,10;10,17]
QUEST-1					
F0-F2	182	151 (83,0)	90	54 (60,0)	3,25 [1,83;5,75]
F3-F4	76	53 (69,7)	40	11 (27,5)	6,08 [2,60;14,20]

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo / Telaprevir ** N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
QUEST-2					
F0-F2	195	165 (84,6)	102	52 (51,0)	5,29 [3,05;9,16]
F3-F4	53	35 (66,0)	32	15 (46,9)	2,20 [0,90;5,41]
*Interaktionstest: p=0,63 °Interaktionstest: p=0,82 **Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa					

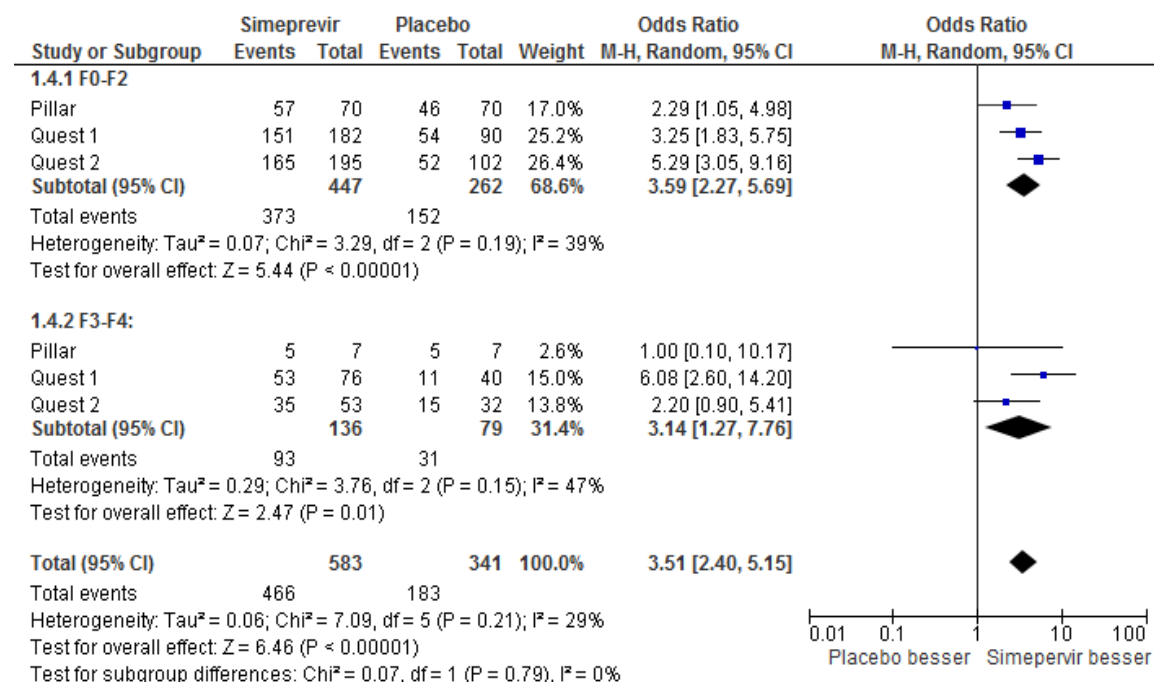


Abbildung 54: Meta-Analyse SVR12 stratifiziert nach Metavir Score aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-48: Ergebnisse für SVR24 stratifiziert nach Metavir Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo** N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsen					
PROMISE*					
F0-F2	167	135 (80,8)	98	36 (36,7)	7,27 [4,14;12,76]
F3-F4	83	58 (69,9)	34	8 (23,5)	7,54 [3,00;18,93]

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo** N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
F0-F2	70	57(81,4)	70	45 (64,3)	2,44 [1,12;5,29]
F3-F4	7	5(71,4)	7	5 (71,4)	1,00 [0,10;10,17]
QUEST-1					
F0-F2	182	151 (83,0)	90	53 (58,9)	3,40 [1,92;6,02]
F3-F4	76	53 (69,7)	40	11 (27,5)	6,08 [2,60;14,20]
QUEST-2					
F0-F2	195	164 (84,1)	102	52 (51,0)	5,09 [2,95;8,78]
F3-F4	53	34 (64,2)	32	15 (46,2)	2,03 [0,83;4,95]
*Interaktionstest: p=0,95					
**Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa					

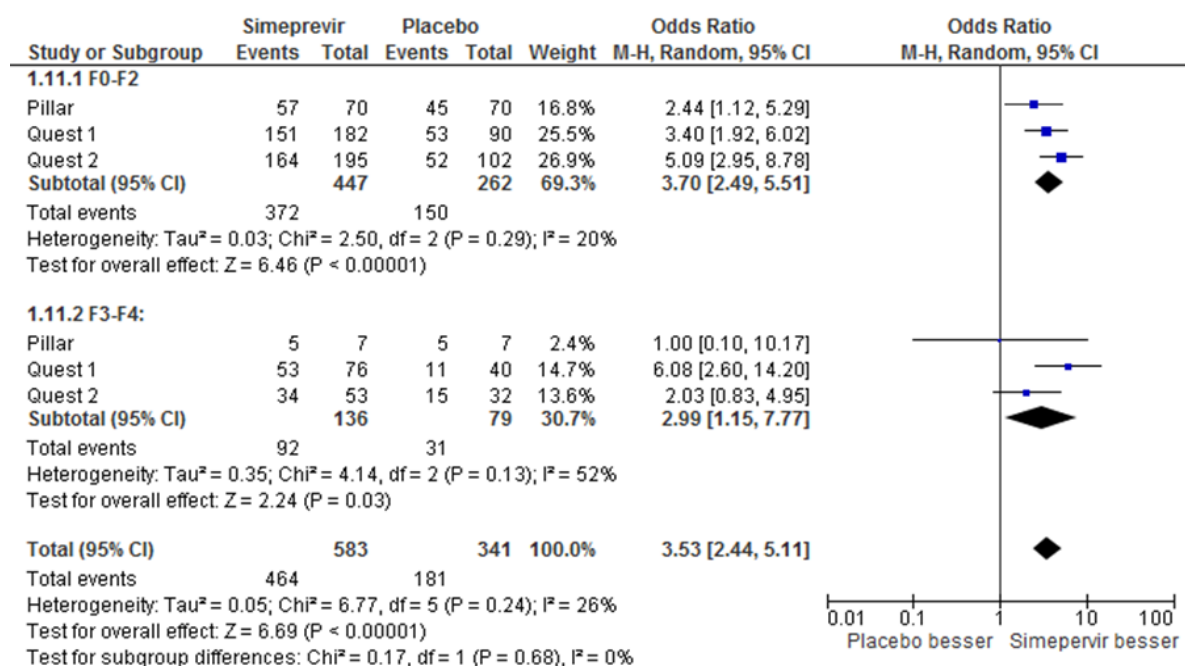


Abbildung 55: Meta-Analyse SVR24 stratifiziert nach Metavir Score aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-49: Ergebnisse für SVR12 stratifiziert nach Q80K-Polymorphismus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo / Telaprevir** N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI] p-Wert°
Studie mit Relapsern					
PROMISE*					
Nein	226	188 (83,2)	113	42 (37,2)	8,36 [4,99;14,02] p<0,0001
Ja	31	15 (48,4)	20	6 (30,0)	2,19 [0,67;7,17] p=0,1965
Studie mit Non-Respondern					
ATTAIN °					
Nein	335	189 (56,4)	350	197 (56,3)	1,01 [0,74, 1,36] p=0,9722
Ja	38	10 (26,3)	28	8 (28,6)	0,89 [0,30;2,66] p=0,8389
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
Nein	71	57 (80,3)	69	45 (65,2)	2,17 [1,01;4,67] p=0,0473
Ja	6	5 (83,3)	7	5 (71,4)	2,00 [0,13;29,81] p=0,6151
QUEST-1					
nein	201	176 (87,6)	99	48 (48,5)	7,48 [4,21;13,30] p<0,0001
ja	61	32 (52,5)	30	16 (53,3)	0,97 [0,40;2,32] p= 0,9374
QUEST-2					
nein	229	188 (82,1)	116	57 (49,1)	4,75 [2,89;7,80] p<0,0001
ja	26	19 (73,1)	14	7 (50,0)	2,71 [0,70;10,57] p=0,1500
*Interaktionstest: p=0,0422 °Interaktion: 0,84 **Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa °p-Wert aufgrund der fazitrelevanten Interaktion angegeben					

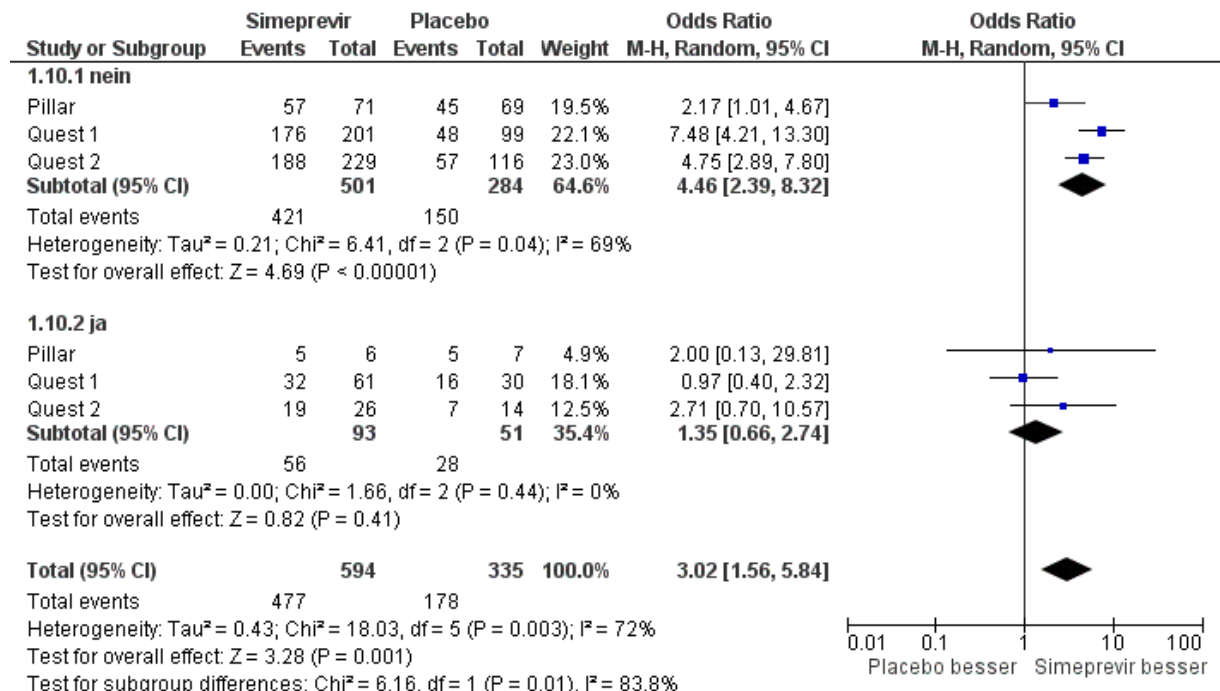


Abbildung 56: Meta-Analyse SVR12 stratifiziert nach Mutation aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-50: Ergebnisse für SVR24 stratifiziert nach Q80K-Polymorphismus aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo** N / n (%)		OR [95%-KI] p-Wert°
Studie mit Relapsen					
PROMISE*					
nein	226	183 (81,0)	113	39 (34,5)	8,08 [4,85;13,46] p<0,0001
ja	31	15 (48,4)	20	6 (30,0)	2,19 [0,67;7,17] p=0,1965
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
nein	71	57 (80,3)	69	45 (65,2)	2,17 [1,01;4,67] p= 0,2350
ja	6	5 (83,3)	7	4 (57,1)	3,75 [0,27;51,37] p=0,3223
QUEST-1					
nein	201	176 (87,6)	99	47 (47,5)	7,79 [4,38;13,85] p<0,0001
ja	61	32 (52,5)	30	16 (53,3)	0,97 [0,40;2,32] p=0,9374

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo** N / n (%)		OR [95%-KI] p-Wert°
QUEST-2					
nein	229	187 (81,7)	116	57 (49,1)	4,61 [2,81;7,56] p<0,0001
ja	26	18 (69,2)	14	7 (50,0)	2,25 [0,59;8,58] p=0,2350
*Interaktionstest: p=0,0475 **Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa °p-Wert aufgrund der fazitrelevanten Interaktion angegeben					

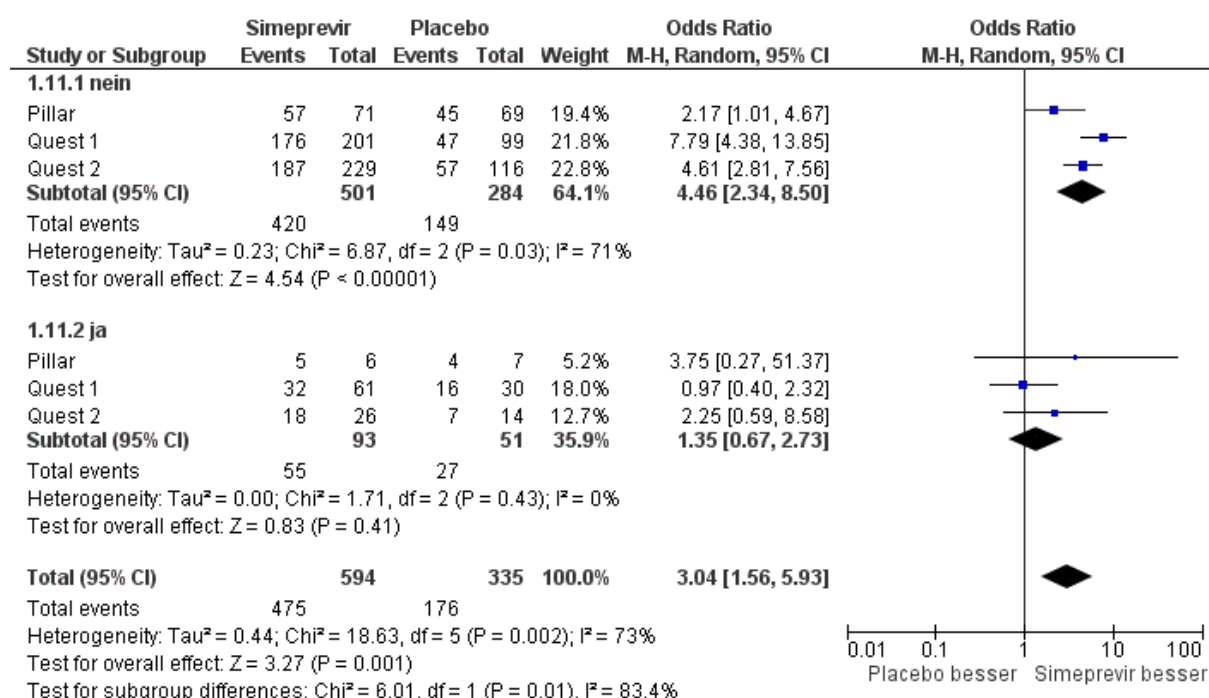


Abbildung 57: Meta-Analyse SVR24 stratifiziert nach Q80K-Polymorphismus aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-51: Ergebnisse für SVR12 stratifiziert nach Genotyp aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo / Telaprevir** N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsen					
PROMISE*					
1a	111	78 (70,3)	54	15 (27,8)	6,15 [2,99;12,64]
1b	149	128 (85,9)	79	33 (41,8)	8,50 [4,47;16,15]

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo / Telaprevir** N / n (%)		Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Non-Respondern					
ATTAIN°					
1a	164	66 (40,2)	164	63 (38,4)	1,08 [0,69;1,68]
1b	215	137 (63,7)	220	147 (66,8)	0,87 [0,59;1,29]
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
1a	37	29 (78,4)	30	20 (66,7)	1,81 [0,61;5,39]
1b	38	31 (81,6)	47	31 (66,0)	2,29 [0,83;6,33]
QUEST-1					
1a	147	105 (74,4)	74	36 (48,6)	2,64 [1,48;4,71]
1b	117	105 (89,7)	56	29 (51,8)	8,15 [3,68;18,03]
QUEST-2					
1a	107	86 (80,4)	57	26 (45,6)	4,88 [2,41;9,90]
1b	150	123 (82,0)	77	41 (53,2)	4,00 [2,17;7,37]
*Interaktionstest: p=0,51 °Interaktionstest: p=0,48 **Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa					

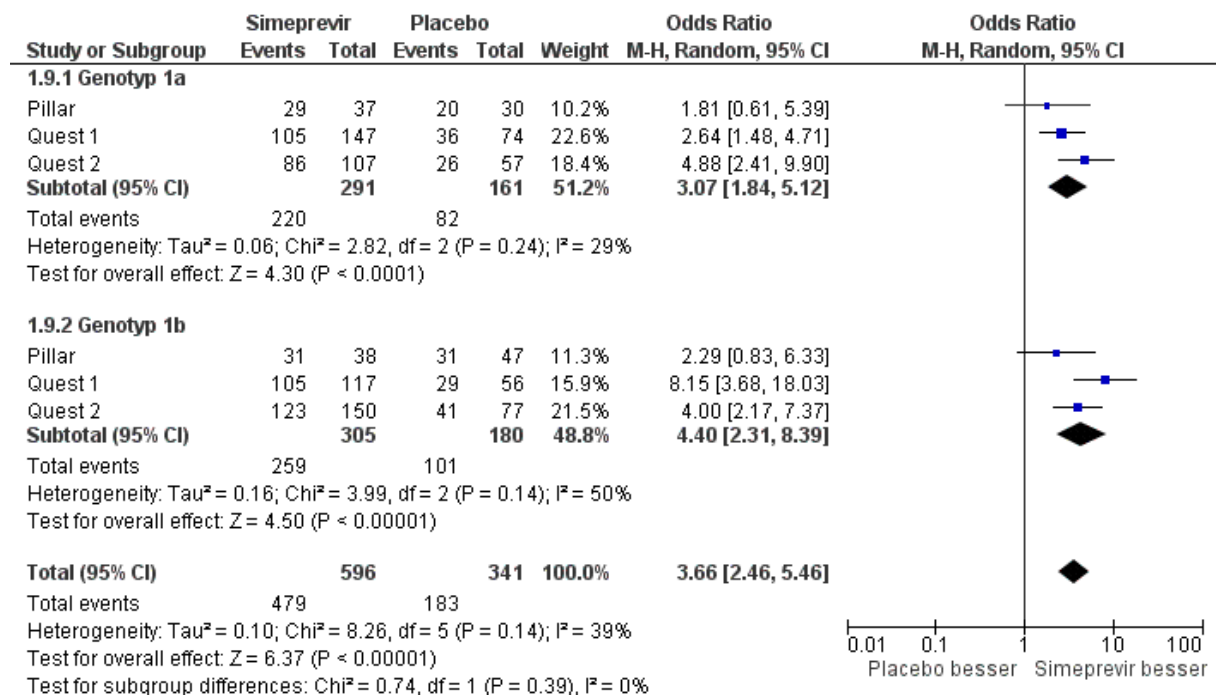


Abbildung 58: Meta-Analyse SVR12 stratifiziert nach Genotyp aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-52: Ergebnisse für SVR24 stratifiziert nach Genotyp aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo** N / n (%)		OR [95%-KI]
Studie mit Relapsern					
PROMISE*					
1a	111	75 (67,6)	54	15 (27,8)	5,42 [2,65;11,08]
1b	149	126 (84,6)	79	30 (38,0)	8,95 [4,74;16,89]
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
1a	37	29 (78,4)	30	20 (66,7)	1,81 [0,61;5,39]
1b	38	31 (81,6)	47	30 (63,8)	2,51 [0,91;6,91]
QUEST-1					
1a	147	105 (71,4)	74	36 (48,6)	2,64 [1,48; 4,71]
1b	117	105 (89,7)	56	28 (50,0)	8,75 [3,95;19,37]
QUEST-2					
1a	107	85 (79,4)	57	26 (45,6)	4,61 [2,29;9,29]
1b	150	122 (81,3)	77	41 (53,2)	3,83 [2,08;7,02]
*Interaktionstest: p= 0,30 **Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa					

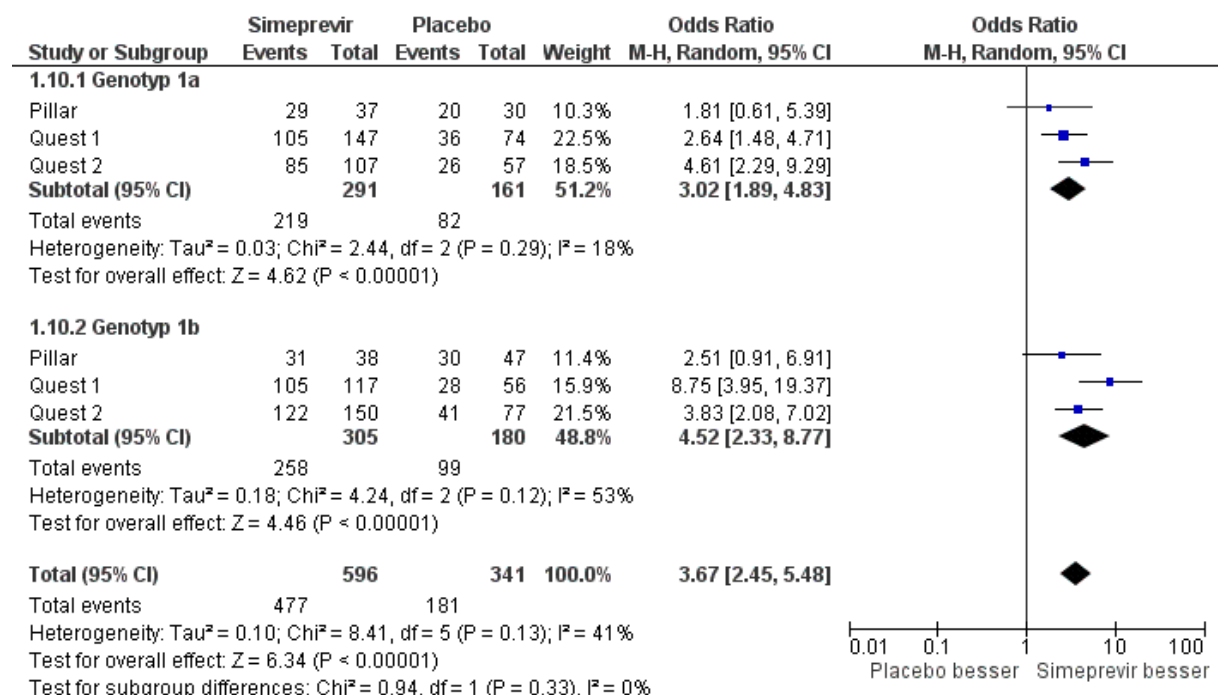


Abbildung 59: Meta-Analyse SVR24 stratifiziert nach Genotyp aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-53: Ergebnisse für SVR12 stratifiziert nach Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo / Telaprevir** N / n (%)		OR [95%-KI]
Studie mit Relapser					
PROMISE*					
Australien	9	7 (77,8)	7	1 (14,3)	21,00 [1,50;293,25]
Österreich	12	10 (83,3)	8	2 (25,0)	15,00 [1,65;136,17]
Belgien	14	14 (100,0)	3	2 (66,7)	17,40 [0,54;559,54]
Kanada	6	3 (50,0)	8	2 (25,0)	3,00 [0,31;28,84]
Deutschland	25	20 (80,0)	16	4 (25,0)	12,00 [2,69;53,62]
Spanien	14	14 (100,0)	8	4 (50,0)	29,00 [1,30; 48,44]
Frankreich	26	25 (96,2)	6	1 (16,7)	125,00 [6,65;2348,94]
Großbritannien	18	15 (83,3)	10	5 (50,0)	5,00 [0,87;28,86]
Italien	13	11 (84,6)	6	2 (33,3)	11,00 [1,14;106,43]
Neuseeland	14	8 (57,1)	3	0 (0,0)	9,15 [0,40;210,27]
Polen	41	35 (85,4)	18	11 (61,1)	3,71 [1,03;13,40]
Puerto Rico	1	0 (0,0)	-	-	Nicht berechenbar
Russland	21	17 (81,0)	15	8 (53,3)	3,72 [0,84;16,47]

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo / Telaprevir** N / n (%)		OR [95%-KI]
USA	46	27 (58,7)	25	6 (24,0)	4,50 [1,51;13,38]
Studie mit Non-Respondern					
ATTAIN°					
Argentinien	16	8 (50,0)	8	4 (50,0)	1,00 [0,18;5,46]
Australien	6	4 (66,7)	9	3 (33,3)	4,00 [0,45;35,79]
Österreich	8	6 (75,0)	9	2 (22,2)	10,50 [1,11;98,91]
Belgien	5	3 (60,0)	4	1 (25,0)	4,50 [0,25;80,57]
Bulgarien	16	8 (50,0)	16	14 (87,5)	0,14 [0,02;0,84]
Brasilien	20	8 (40,0)	26	11 (42,3)	0,91 [0,28;2,98]
Kanada	7	3 (42,9)	9	2 (22,2)	2,63 [0,30;23,00]
Schweiz	5	2 (40,0)	2	1 (50,0)	0,67 [0,02;18,06]
Tschechien	14	11 (78,6)	25	15 (60,0)	2,44 [0,54;11,03]
Deutschland	20	11 (55,0)	16	9 (56,3)	0,95 [0,25;3,57]
Dänemark	2	0	-	-	Nicht berechenbar
Spanien	23	16 (69,6)	17	9 (52,9)	2,03 [0,55;7,47]
Frankreich	5	2 (40,0)	10	5 (50,0)	0,67 [0,08;5,88]
Großbritannien	8	4 (50,0)	13	11 (84,6)	0,18 [0,02;1,41]
Griechenland	6	3 (50,0)	9	3 (33,3)	2,00 [0,24;16,61]
Ungarn	15	10 (66,7)	14	10 (71,4)	0,80 [0,16;3,88]
Israel	14	10 (71,4)	13	7 (53,8)	2,14 [0,44;10,53]
Italien	25	13 (52,0)	24	8 (33,3)	2,17 [0,68;6,88]
Norwegen	5	1 (20,0)	5	3 (60,0)	0,17 [0,01;2,82]
Polen	46	31 (67,4)	45	35 (77,8)	0,59 [0,23;1,50]
Portugal	10	2 (20,0)	9	3 (33,3)	0,50 [0,06;4,00]
Rumänien	39	25 (64,1)	43	32 (74,4)	0,61 [0,24;1,58]
Schweden	15	4 (26,7)	11	3 (27,3)	0,97 [0,17;5,59]
USA	49	18 (36,7)	47	19 (40,4)	0,86 [0,38;1,95]
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
Australien	6	5 (83,3)	2	2 (100,0)	0,73 [0,02;25,09]
Österreich	3	3 (100,0)	7	5 (71,4)	3,18 [0,12;87,92]
Belgien	7	6 (85,7)	5	3 (60,0)	4,00 [0,25;63,95]
Kanada	4	2 (50,0)	7	5 (71,4)	0,40 [0,03;5,15]
Deutschland	10	7 (70,0)	14	8 (57,1)	1,75 [0,31;9,75]
Dänemark	-	-	1	0 (0,0)	Nicht berechenbar

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo / Telaprevir** N / n (%)		OR [95%-KI]
Spanien	4	2 (50,0)	5	2 (40,0)	1,50 [0,11;21,31]
Frankreich	10	9 (90,0)	7	5 (71,4)	3,60 [0,26;50,33]
Norwegen	4	3 (75,0)	3	2 (66,7)	1,50 [0,06;40,63]
Neuseeland	1	1 (100,0)	2	2 (100,0)	Nicht berechenbar
Polen	8	7 (87,5)	9	6 (66,7)	3,50 [0,28;43,16]
Russland	10	9 (90,0)	7	5 (71,4)	3,60 [0,26;50,33]
USA	10	8 (80,0)	8	6 (75,0)	1,33 [0,14;12,37]
QUEST-1					
Australien	21	20 (95,2)	14	10 (71,4)	8,00 [0,79;81,33]
Kanada	19	13 (68,4)	12	5 (41,7)	3,03 [0,68;13,61]
Deutschland	8	7 (87,5)	3	1 (33,3)	14,00 [0,58;338,78]
Spanien	5	3 (60,0)	2	1 (50,0)	1,50 [0,06;40,63]
Großbritannien	32	27 (84,4)	9	6 (66,7)	2,70 [0,50;14,53]
Italien	8	7 (87,5)	5	1 (20,0)	28,00 [1,35;580,59]
Mexiko	13	9 (69,2)	8	4 (50,0)	2,25 [0,37;13,87]
Neuseeland	15	12 (80,0)	3	1 (33,3)	8,00 [0,53;120,65]
Puerto Rico	2	0 (0,0)	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Rumänien	7	6 (85,7)	3	1 (33,3)	12,00 [0,49;294,57]
Russland	36	36 (100,0)	17	11 (64,7)	41,26 [2,16;789,76]
Ukraine	18	18 (100,0)	13	6 (46,2)	42,69 [2,13;856,61]
USA	80	52 (65,0)	39	18 (46,2)	2,17 [0,99;4,72]
QUEST-2					
Argentinien	17	14 (82,4)	6	4 (66,7)	2,33 [0,28;19,17]
Österreich	13	10 (76,9)	9	1 (11,1)	26,67 [2,31;308,00]
Belgien	20	18 (90,0)	7	3 (42,9)	12,00 [1,48;97,18]
Bulgarien	10	7 (70,0)	7	5 (71,4)	0,93 [0,11;7,82]
Brasilien	24	19 (79,2)	13	6 (46,2)	4,43 [1,02;19,27]
Deutschland	26	20 (76,9)	18	11 (61,1)	2,12 [0,57;7,90]
Spanien	8	7 (87,5)	8	3 (37,5)	11,67 [0,92;147,56]
Frankreich	18	13 (72,2)	7	4 (57,1)	1,95 [0,32;12,01]
Niederlande	4	3 (75,0)	3	3 (100,0)	0,33 [0,01;11,34]
Polen	45	40 (88,9)	20	11 (55,0)	6,55 [1,82;23,56]
Portugal	9	8 (88,9)	8	5 (62,5)	4,80 [0,38; 59,89]
Slowakei	4	4 (100,0)	1	0 (0,0)	27,00 [0,35; 2057,98]
Türkei	5	5 (100,0)	2	2 (100,0)	Nicht berechenbar

Studie	Simeprevir** N / n (%)	Placebo / Telaprevir** N / n (%)	OR [95%-KI]
USA	54 41 (75,9)	25 9 (36,0)	5,61 [2,01; 15,67]
* p-Wert des Interaktionstests p=0,66 °Interaktionstest: p=0,30 **Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa			

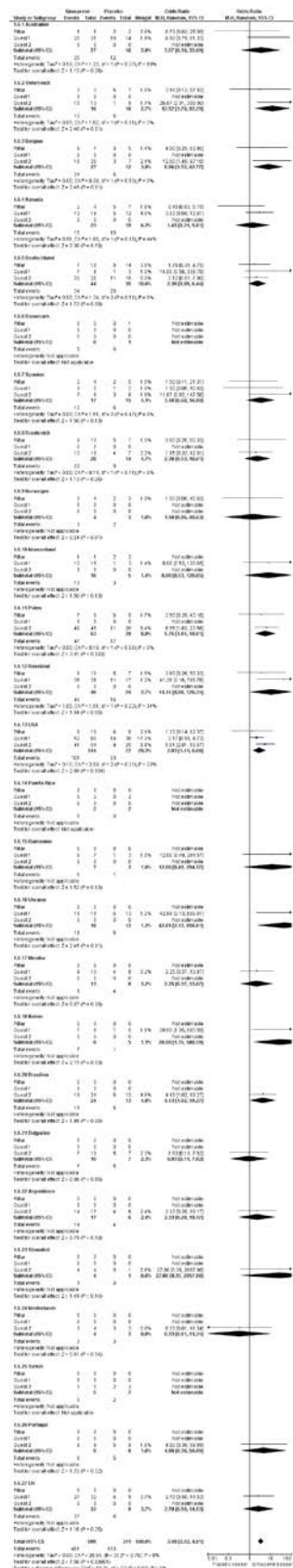


Abbildung 60: Meta-Analyse SVR12 stratifiziert nach Ländern aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-54: Ergebnisse für SVR24 stratifiziert nach Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo** N / n (%)		OR [95%-KI]
Studie mit Relapsern					
PROMISE*					
Australien	9	7 (77,8)	7	1 (14,3)	21,00 [1,50;293,25]
Österreich	12	10 (83,3)	8	2 (25,0)	15,00 [1,65;136,17]
Belgien	14	14 (100,0)	3	2 (66,7)	17,40 [0,54;559,54]
Kanada	6	3 (50,0)	8	1 (12,5)	7,00 [0,50;97,75]
Deutschland	25	18 (72,0)	16	4 (25,0)	7,71 [1,85;32,21]
Spanien	14	12 (85,7)	8	4 (50)	35,44 [1,63;772,91]
Frankreich	26	25 (96,2)	6	1 (16,7)	125,00 [6,65;2348,94]
Großbritannien	18	14 (77,8)	10	5 (50,0)	3,50 [0,66;18,49]
Italien	13	11 (84,6)	6	2 (33,3)	11,00 [1,14;106,43]
Neuseeland	14	8 (57,1)	3	0 (0,0)	9,15 [0,40;210,27]
Polen	41	35 (85,4)	18	10 (55,6)	4,67 [1,31;16,63]
Puerto Rico	1	0 (0,0)	-	-	nicht berechenbar
Russland	21	17 (81,0)	15	7 (46,7)	3,72 [0,84;16,47]
USA	46	27 (58,7)	25	6 (24,0)	4,50 [1,51;13,38]
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
Australien	6	5 (83,3)	2	2 (100,0)	0,73 [0,02;25,09]
Österreich	3	3 (100,0)	7	4 (57,1)	5,44 [0,21;144,10]
Belgien	7	6 (85,7)	5	3 (60,0)	4,00 [0,25;63,95]
Kanada	4	2 (50,0)	7	5 (71,4)	0,40 [0,03;5,15]
Deutschland	10	7 (70,0)	14	8 (57,1)	1,75 [0,31;9,75]
Dänemark	-	-	1	0 (0,0)	nicht berechenbar
Spanien	4	2 (50,0)	5	2 (40,0)	1,50 [0,11;21,31]
Frankreich	10	9 (90,0)	7	5 (71,4)	3,60 [0,26;50,33]
Norwegen	4	3 (75,0)	3	2 (66,7)	1,50 [0,06;40,63]
Neuseeland	1	1 (100,0)	2	2 (100,0)	nicht berechenbar
Polen	8	7 (87,5)	9	6 (66,7)	3,50 [0,28;43,16]
Russland	10	9 (90,0)	7	5 (71,4)	3,60 [0,26;50,33]
USA	10	8 (80,0)	8	6 (75,0)	1,33 [0,14;12,37]

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo** N / n (%)		OR [95%-KI]
QUEST-1					
Australien	21	20 (95,2)	14	10 (71,4)	8,00 [0,79;81,33]
Kanada	19	13 (68,4)	12	5 (41,7)	3,03 [0,68;13,61]
Deutschland	8	7 (87,5)	3	0 (0,0)	35,00 [1,12;1094,73]
Spanien	5	3 (60,0)	2	1 (50,0)	1,50 [0,06;40,63]
Großbritannien	32	27 (84,4)	9	6 (66,7)	2,70 [0,50;14,53]
Italien	8	7 (87,5)	5	1 (20,0)	28,00 [1,35;580,59]
Mexiko	13	9 (69,2)	8	4 (50,0)	2,25 [0,37;13,87]
Neuseeland	15	12 (80,0)	3	1 (33,3)	8,00 [0,53;120,65]
Puerto Rico	2	0 (0,0)	2	0 (0,0)	nicht berechenbar
Rumänien	7	6 (85,7)	3	1 (33,3)	12,00 [0,49;294,57]
Russland	36	36 (100,0)	17	11 (64,7)	41,26 [2,16;789,76]
Ukraine	18	18 (100,0)	13	6 (46,2)	42,69 [2,13;856,61]
USA	80	52 (65,0)	39	18 (46,2)	2,17 [0,99;4,72]
QUEST-2					
Argentinien	17	13 (76,5)	6	4 (66,7)	1,63 [0,21;12,42]
Österreich	13	10 (76,9)	9	1 (11,1)	26,67 [2,31;308,00]
Belgien	20	18 (90,0)	7	3 (42,9)	12,00 [1,48;97,18]
Bulgarien	10	7 (70,0)	7	5 (71,4)	0,93 [0,11;7,82]
Brasilien	24	19 (79,2)	13	6 (46,2)	4,43 [1,02;19,27]
Deutschland	26	20 (76,9)	18	11 (61,1)	2,12 [0,57;7,90]
Spanien	8	7 (87,5)	8	3 (37,5)	11,67 [0,92;147,56]
Frankreich	18	13 (72,2)	7	4 (57,1)	1,95 [0,32;12,01]
Niederlande	4	3 (75,0)	3	3 (100,0)	0,33 [0,01;11,34]
Polen	45	40 (88,9)	20	11 (55,0)	6,55 [1,82;23,56]
Portugal	9	8 (88,9)	8	5 (62,5)	4,80 [0,38;59,89]
Slowakei	4	4 (100,0)	1	0 (0,0)	27,00 [0,35;2057,98]
Türkei	5	5 (100,0)	2	2 (100,0)	nicht berechenbar
USA	54	40 (74,1)	25	9 (36,0)	5,61 [2,01;15,67]
* p-Wert des Interaktionstests p=0,73					
**Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa					

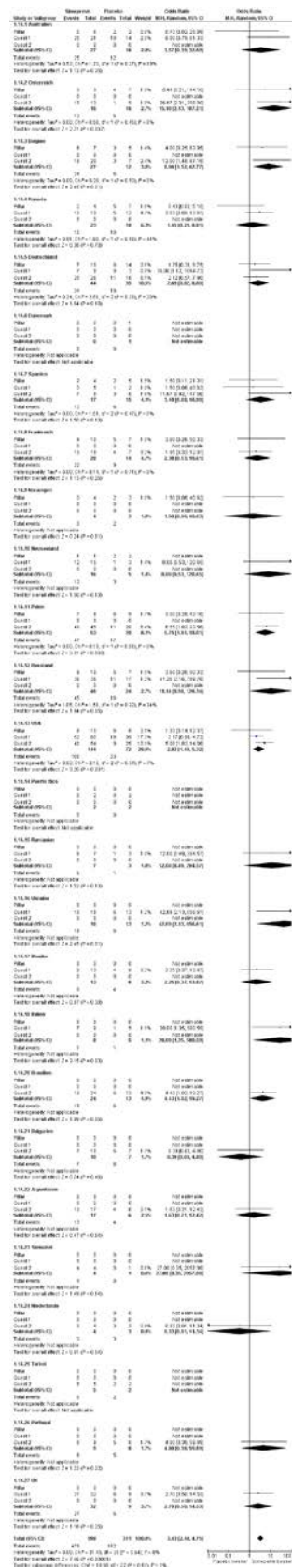


Abbildung 61: Meta-Analyse SVR24 stratifiziert nach Ländern aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-55: Ergebnisse für SVR12 stratifiziert nach IL28B aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo / Telaprevir** N / n (%)		OR [95%-KI]
Studie mit Relapsen					
PROMISE*					
CC	62	55 (88,7)	34	18 (52,9)	6,98 [2,48;19,67]
CT	167	131 (78,4)	83	27 (32,5)	7,55 [4,19;13,60]
TT	31	20 (64,5)	16	3 (18,8)	7,88 [1,84;33,76]
Studie mit Non-Respondern					
ATTAIN°					
CC	15	9 (60,0)	18	12 (66,7)	0,75 [0,18;3,11]
CT	242	132 (54,5)	230	131 (57,0)	0,91 [0,63;1,30]
TT	104	50 (48,1)	119	59 (49,6)	0,94 [0,56;1,59]
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
CC	22	21 (95,5)	12	12 (100,0)	0,57 [0,02;15,17]
CT	27	20 (74,1)	28	14 (50,0)	2,86 [0,92;8,89]
TT	6	4 (66,7)	6	3 (50,0)	2,00[0,19;20,61]
QUEST-1					
CC	77	72 (93,5)	37	29 (78,4)	3,97 [1,20;13,16]
CT	150	114 (76,0)	76	32 (42,1)	4,35 [2,41;7,85]
TT	37	24 (64,9)	17	4 (23,5)	6,00 [1,62;22,20]
QUEST-2					
CC	75	72 (96,0)	42	34 (81,0)	5,65 [1,41;22,63]
CT	142	114 (80,3)	71	29 (40,8)	5,90 [3,15;11,05]
TT	40	23 (57,5)	21	4 (19,0)	5,75 [1,64;20,20]
*Interaktionstest: p=0,99 ° Interaktionstest: p=0,96					
**Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa					

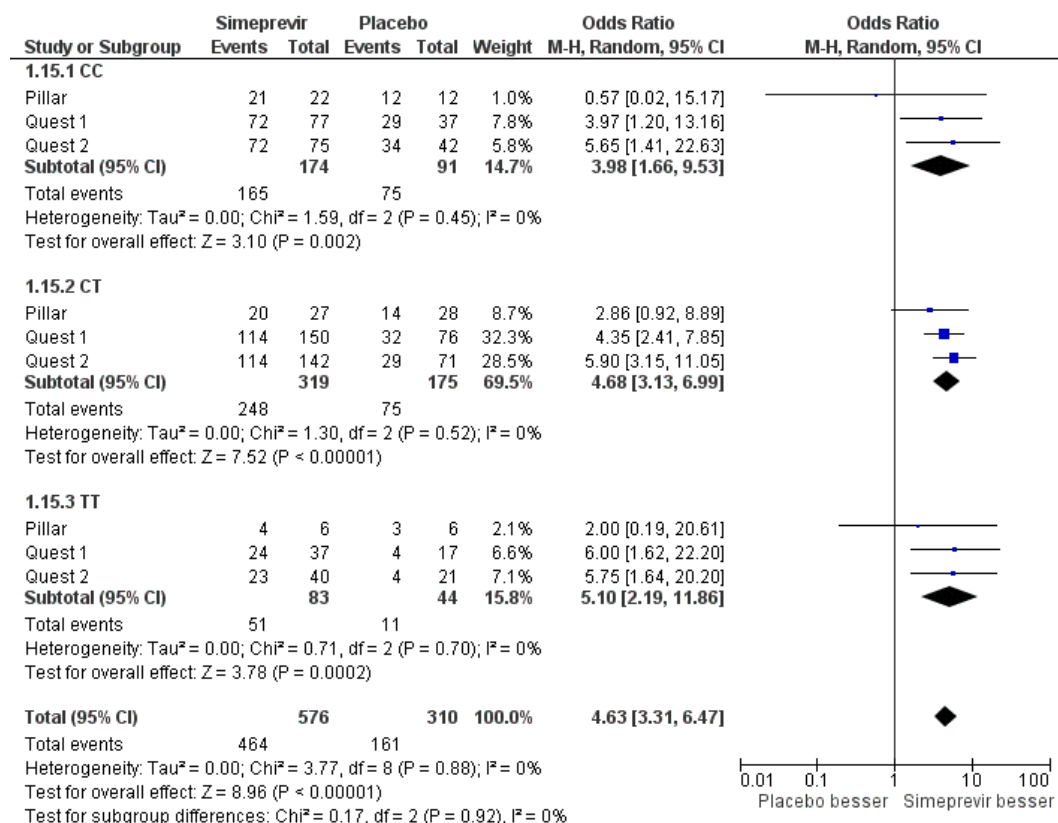


Abbildung 62: Meta-Analyse SVR12 stratifiziert nach IL28B aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-56: Ergebnisse für SVR12 stratifiziert nach BMI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo** N / n (%)		OR [95%-KI]
Studie mit Relapsen					
PROMISE*					
<25	78	66 (84,6)	45	17 (37,8)	9,06 [3,83;21,43]
25-30	116	91 (78,4)	52	19 (36,5)	6,32 [3,09; 12,95]
>30	66	49 (74,2)	36	12 (3,3)	5,76 [2,38;13,98]
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
<25	43	37 (86,0)	32	20 (62,5)	3,70 [1,21;11,35]
25-30	24	17 (70,8)	30	24 (80,0)	0,61 [0,17;2,13]
>30	10	9 (90,0)	15	8 (53,3)	7,88 [0,79;78,67]

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo** N / n (%)		OR [95%-KI]
QUEST-1					
<25	96	79 (82,3)	47	25 (53,2)	4,09 [1,88;8,89]
25-30	100	80 (80,0)	41	11 (53,7)	10,91 [4,68;25,45]
>30	68	51 (75,0)	42	18 (42,9)	4,00 [1,76;9,10]
QUEST-2					
<25	111	96 (86,5)	56	28 (50,0)	6,40 [3,01;13,32]
25-30	101	80 (79,2)	48	27 (56,3)	2,12 [0,96;4,68]
>30	45	33 (73,3)	28	11 (39,3)	4,25 [1,55;11,62]
* Interaktionstest: 0,74					
**Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa					

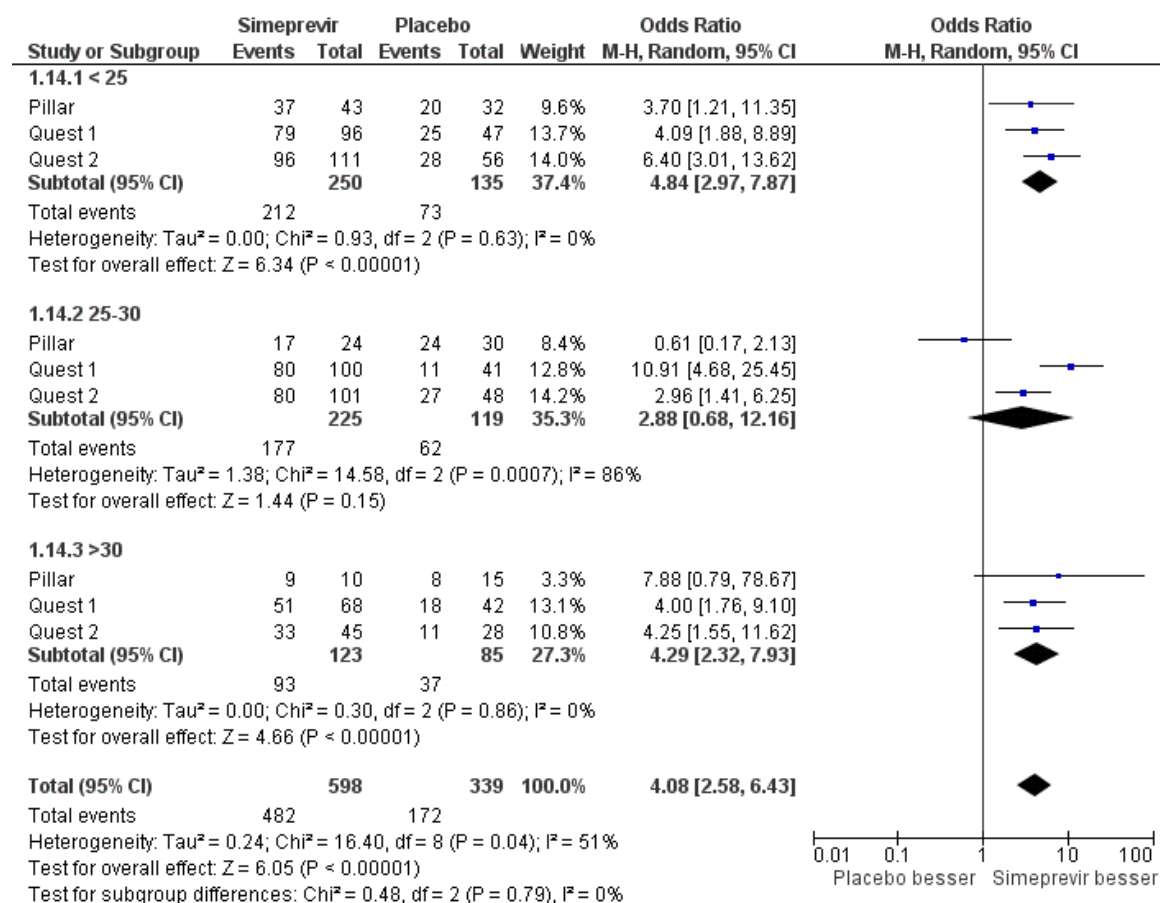


Abbildung 63: Meta-Analyse SVR12 stratifiziert nach BMI aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-57: Ergebnisse für SVR12 stratifiziert nach Zirrhose aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Telaprevir** N / n (%)		OR [95%-KI]
Studie mit Non-Respondern					
ATTAIN*					
ja	88	30 (34,1)	75	29 (38,7)	0,82 [0,43;1,56]
nein	291	173 (59,5)	309	181 (58,6)	1,04 [0,75;1,44]
* Interaktionstest: 0,52 **Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa					

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen (Behandlungsbedingte Symptomatik)

Relapser:

Zusammenfassend ergaben sich für den Endpunkt FSS in der PROMISE, die ausschließlich Relapser-Patienten einschloss, keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Alter, Metavir Score, Viruslast, Q80K oder Genotyp der Patienten. Bezüglich des FSS ergab sich hinsichtlich des Geschlechts ein Beleg ($p=0,005$) auf eine Interaktion. Beide Subgruppen profitierten jedoch von einer Simeprevir-Behandlung, so dass nicht von einer fazitrelevanten Interaktion ausgegangen werden kann. Der Interaktionstest hinsichtlich der Länder ergab einen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p=0,13$), der ebenfalls nicht als fazitrelevant angesehen werden kann.

Für den Endpunkt CES-D ergaben sich hinsichtlich des Alters, Geschlechts, Viruslast, Genotyp, Q80K-Polymorphismus oder der Länder keine Hinweise auf Effektmodifikationen. Hinsichtlich des Metavir Score zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p=0,17$). Die Punktschätzer beider Subgruppen waren zugunsten von Simeprevir gerichtet, so dass nicht von einer qualitativen Interaktion ausgegangen werden kann.

Vorbehandelte Patienten:

Zusammenfassend ergaben sich für die vorbehandelten Patienten aus der ATTAIN-Studie bezüglich des FSS hinsichtlich aller betrachteten Subgruppen keine Hinweise auf Effektmodifikationen. Bezüglich des CES-D zeigten sich hinsichtlich des Genotyps ($p=0,07$) und der Länder ($p=0,06$) Hinweise auf eine Effektmodifikation. Patienten mit einem Genotyp 1a zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied, wohingegen Patienten mit einem Genotyp 1b einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Simeprevir zeigten.

Therapienaive Patienten:

Zusammenfassend ergaben sich für therapienaive Patienten aus der PILLAR, QUEST-1 und QUEST-2 weder für den FSS noch für den CES-D Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Alter oder Geschlecht.

Bezüglich des FSS ergaben sich hinsichtlich des Metavir Scores ein Beleg ($p=0,0005$) auf eine Interaktion. Patienten mit F0-F2 zeigten einen signifikanten Vorteil zugunsten von Simeprevir, wobei Patienten in der Subgruppe mit F3-F4 keinen signifikanten Unterschied zeigten. Auch hinsichtlich des Q80K ergab sich ein Hinweis ($p=0,18$) auf eine Effektmodifikation. Die Punktschätzer beider Subgruppen zeigten einen Vorteil von Simeprevir, wobei dieser aber nur bei der Subgruppe der Patienten ohne Q80K signifikant war. Der Interaktionstest hinsichtlich der Länder ergab einen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p=0,08$).

Bezüglich des CES-D ergab sich hinsichtlich des Metavir Scores ($p=0,12$) und des Genotyps ($p=0,19$) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Patienten in der Subgruppe von F0-F2 zeigten einen signifikanten Vorteil zugunsten von Simeprevir, dagegen wiesen die Patienten in der Subgruppe F3-F4 keinen signifikanten Unterschied auf. Bezüglich des Genotyps zeigten die Punktschätzer beider Subgruppen zugunsten von Simeprevir, wobei der Effekt bei Patienten mit Genotyp 1b signifikant war. Bezüglich des Polymorphismus ergab sich ein Beleg ($p<0,00001$) auf eine Effektmodifikation. Hierbei ergab sich bei den Patienten ohne Polymorphismus unter einer Simeprevir-Behandlung ein Vorteil zugunsten der Simeprevir-Behandlung. Der Interaktionstest hinsichtlich der Länder ergab einen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p=0,14$).

Tabelle 4-58: Ergebnisse für FSS stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N‘	Mittelwert (SE)		N‘	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Studie mit Relapsen							
PROMISE*							
AUC zu Woche 72							
Alter ≤ 45 Jahre:	74	237,4	9,7	34	266,3	12,7	-28,9 (13,3) [-55,2;-2,7]
Alter 45-65	167	274,2	6,4	94	302,8	8,0	-28,5 (8,7) [-45,8;-11,2]
Alter > 65 Jahre:	9	278,7	28,1	3	-	-	

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N‘	Mittelwert (SE)		N‘	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Studie mit Non-Respondern							
ATTAIN°							
AUC zu Woche 60							
Alter ≤ 45 Jahre:	119	190,1	7,1	112	207,6	7,2	-17,6 (10,1) [-37,5;2,3]
Alter 45-65	248	222,0	5,4	255	226,6	5,4	-4,5 (7,6) [-19,5;10,4]
Alter > 65 Jahre:	8	188,1	24,5	15	207,8	17,6	-19,7 (30,1) [-82,1;42,6]
Studien mit therapienaiven Patienten							
PILLAR							
AUC zu Woche 72							
Alter ≤ 45 Jahre:	16	232,2	12,8	24	256,5	11,6	-24,3 (16,6) [-57,0;8,3]
Alter 45-65	29	255,6	12,4	26	312,0	13,4	-56,4 (17,3) [-90,5;-22,3]
Alter > 65 Jahre:	2	83,2	64,1	0	318,1	57,3	-234,9 (85,2) [-525,2;55,5]
QUEST-1							
AUC zu Woche 72							
Alter ≤ 45 Jahre:	115	226,7	8,4	53	257,0	10,6	-30,3 (10,7) [-51,4;-9,2]
Alter 45-65	142	270,7	7,0	76	289,2	8,9	-18,4 (9,6) [-37,4;0,5]
Alter > 65 Jahre:	1	216,6	43,7	6	--	--	
QUEST-2							
AUC zu Woche 72							
Alter ≤ 45 Jahre:	121	215,4	7,2	57	250,6	9,7	-35,1 (10,7) [-56,1;-14,2]
Alter 45-65	129	263,9	7,9	71	270,0	9,8	-6,1 (10,6) [-27,0;14,7]
Alter > 65 Jahre:	5	265,8	19,0	4	214,1	22,0	51,7 (29,0) [-12,6;116,0]
‘zu Baseline * Interaktionstest: p=0,98 ° Interaktionstest: p=0,55							
**Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa							

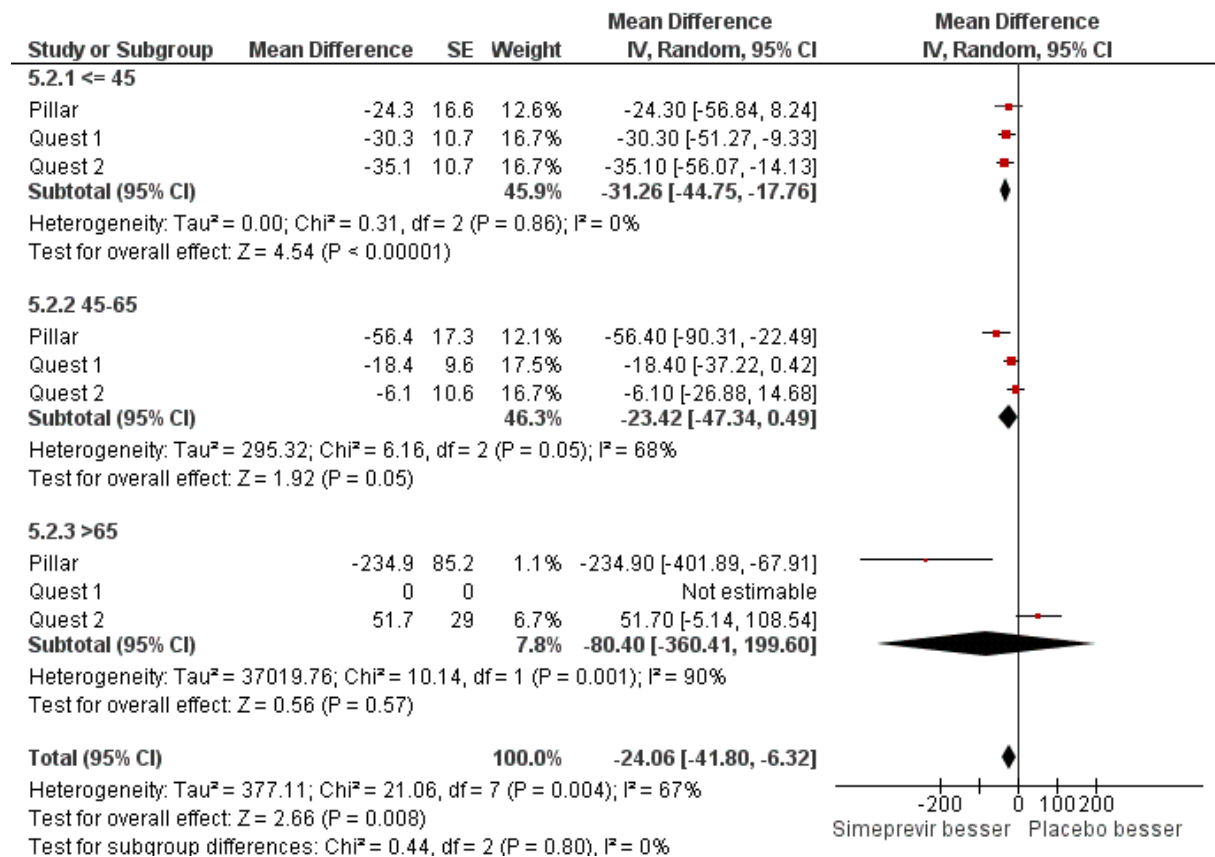


Abbildung 64: Meta-Analyse FSS stratifiziert nach Alter aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-59: Ergebnisse für FSS stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N‘	Mittelwert (SE)		N‘	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Studie mit Relapsern							
PROMISE*							
AUC zu Woche 72							
Männlich	174	255,3	6,2	77	265,0	8,5	-9,7 (9,0) [-27,4;8,0]
Weiblich	76	280,5	9,4	54	333,4	11,0	-52,9 (12,4) [-77,3;-28,5]
Studie mit Non-Respondern							
ATTAIN°							
AUC zu Woche 60							
Männlich	242	205,7	5,4	222	212,8	5,6	-7,0 (7,8) [-22,3;8,2]
Weiblich	133	221,1	7,0	160	230,4	6,5	-9,4 (9,6) [-28,2;9,5]

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N‘	Mittelwert (SE)		N‘	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Studien mit therapienaiven Patienten							
PILLAR							
AUC zu Woche 72							
Männlich	25	241,6	11,8	23	262,3	12,3	-20,7 (16,3) [-52,6;11,2]
Weiblich	22	251,0	13,4	27	305,5	12,8	-54,5 (17,8) [-89,5;-19,5]
QUEST-1							
AUC zu Woche 72							
Männlich	147	248,3	7,0	74	276,7	8,9	-28,4 (9,2) [-46,5;-10,4]
Weiblich	116	253,4	8,6	56	271,2	10,9	-17,9 (11,6) [-40,7;4,9]
QUEST-2							
AUC zu Woche 72							
Männlich	138	224,4	7,0	75	248,5	8,8	-24,1 (9,6) [-42,9;-5,3]
Weiblich	117	260,5	8,2	57	273,1	10,7	-12,5 (11,7) [-35,4;10,4]
‘zu Baseline * Interaktionstest: p=0,005 °Interaktionstest: p=0,85 **Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa							

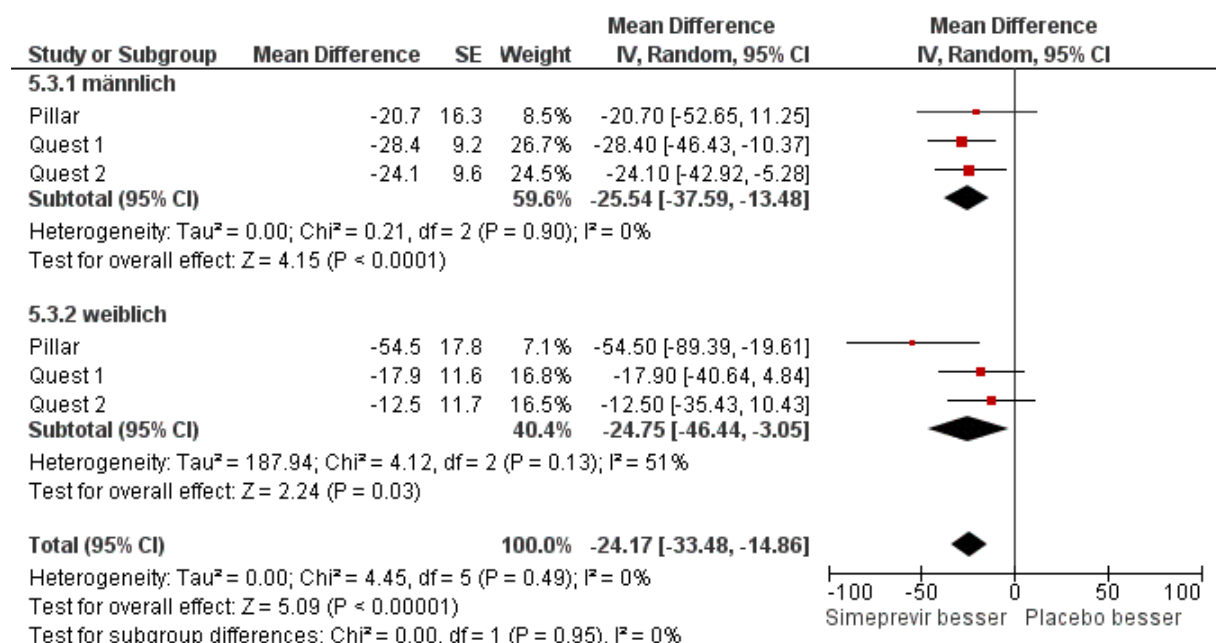


Abbildung 65: Meta-Analyse FSS stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-60: Ergebnisse für FSS stratifiziert nach Metavir Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N‘	Mittelwert (SE)		N‘	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Studie mit Relapsern							
PROMISE*							
AUC zu Woche 72							
F0-F2	159	265,0	6,4	96	290,2	7,9	-25,2 (8,7) [-42,2;-8,2]
F3-F4	81	265,6	9,9	34	302,7	13,7	-37,1 (14,5) [-65,6;-8,5]
Studie mit Non-Respondern							
ATTAIN°							
AUC zu Woche 60							
F0-F2	172	204,0	6,2	182	210,3	6,1	-6,3 (8,7) [-23,4;10,8]
F3-F4	135	226,2	7,1	148	221,4	6,9	4,8 (9,9) [-14,7;26,3]
Studien mit therapienaiven Patienten							
PILLAR							
AUC zu Woche 72							
F0-F2	42	244,1	9,3	45	284,2	9,3	-40,1 (12,5) [-64,7;-15,6]
F3-F4	5	259,5	30,2	5	277,1	29,0	-17,6 (40,1) [-96,8;61,5]
QUEST-1							
AUC zu Woche 72							
F0-F2	181	240,1	6,5	90	276,9	181	-36,8 (8,6) [-53,7;-19,9]
F3-F4	76	272,0	10,1	40	266,3	76	5,7 (13,5) [-20,8;32,3]
QUEST-2							
AUC zu Woche 72							
F0-F2	194	229,8	6,1	100	257,7	7,8	-27,8 (8,5) [-44,6;-11,1]
F3-F4	52	278,7	12,2	32	270,2	14,5	8,5 (15,9) [-22,8;39,8]
‘zu Baseline * Interaktionstest: p=0,48 °Interaktionstest: p=0,40							
**Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa							

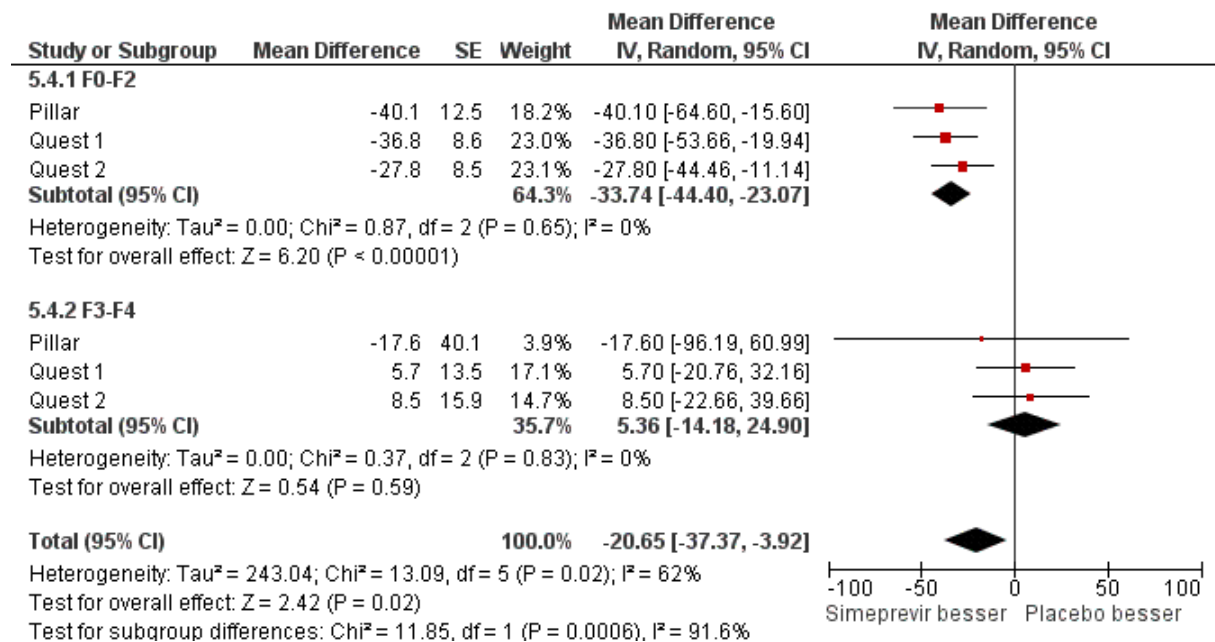


Abbildung 66: Meta-Analyse FSS stratifiziert nach Metavir Score aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-61: Ergebnisse für FSS stratifiziert nach Viruslast aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Simeprevir**		Placebo / Telaprevir**		Behandlungsunterschied		
	N‘	Mittelwert (SE)	N‘	Mittelwert (SE)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]		
Studie mit Relapsern							
PROMISE*							
AUC zu Woche 72							
≤800.000	39	246,6	13,0	23	273,4	16,1	-26,7 (17,3) [-60,8;7,3]
>800.000	211	266,7	5,8	108	296,6	7,5	-29,9 (8,1) [-45,7;14,0]
Studie mit Non-Respondern							
ATTAIN°							
AUC zu Woche 60							
≤800.000	43	210,5	12,6	50	199,3	11,7	11,2 (17,2) [-22,9;45,3]
>800.000	332	211,4	4,6	332	223,4	4,6	-11,9 (6,5) [-24,6;0,7]

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N ^c	Mittelwert (SE)		N ^c	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Studien mit therapienaiven Patienten							
PILLAR							
AUC zu Woche 72							
≤800.000	5	240,1	28,5	7	281,0	23,4	-40,9 (34,7) [-109,5;27,6]
>800.000	42	245,6	9,3	43	286,2	9,6	-40,7 (12,8) [-65,9;-15,5]
QUEST-1							
AUC zu Woche 72							
≤800.000	46	240,6	13,6	34	282,0	14,9	-41,5 (15,9) [-72,8;-10,1]
>800.000	217	252,5	5,9	96	272,0	7,8	-19,5 (8,2) [-35,6;-3,4]
QUEST-2							
AUC zu Woche 72							
≤800.000	58	233,5	10,0	35	264,2	12,2	-30,7 (13,8) [-57,8;-3,6]
>800.000	197	243,0	6,3	97	257,6	8,2	-14,7 (8,8) [-32,0;2,7]
‘zu Baseline * Interaktionstest: p=0,87 °Interaktionstest: 0,21 **Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa							

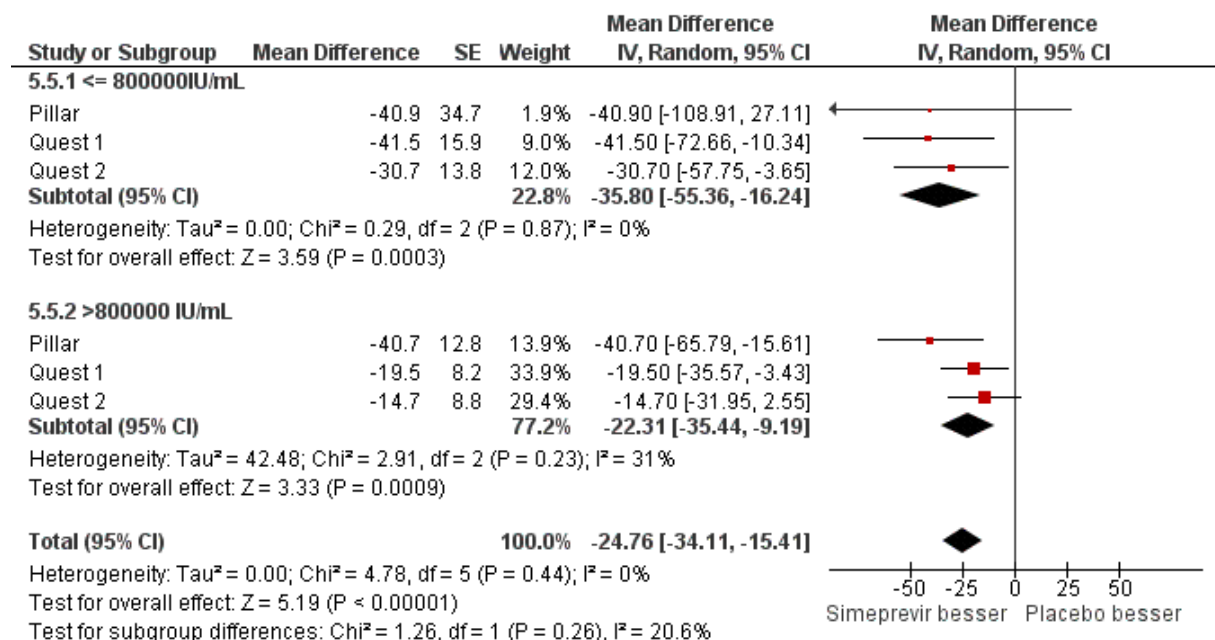


Abbildung 67: Meta-Analyse FSS stratifiziert nach Viruslast aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-62: Ergebnisse für FSS stratifiziert nach Genotyp aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N ^c	Mittelwert (SE)		N ^c	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Studie mit Relapsern							
PROMISE*							
AUC zu Woche 72							
1a	107	260,5	8,6	52	291,2	11,3	-30,7 (12,1) [-54,5;-6,9]
1b	143	265,5	6,7	79	294,1	8,4	-28,6 (9,25) [-46,6;-10,6]
Studie mit Non-Respondern							
ATTAIN ^o							
AUC zu Woche 60							
1a	162	229,8	6,6	163	237,9	6,6	-8,1 (9,3) [-26,5;10,2]
1b	213	197,3	5,5	219	207,2	5,4	-9,9 (7,7) [-25,1;5,3]
Studien mit therapienaiven Patienten							
PILLAR							
AUC zu Woche 72							
1a	25	245,2	13,3	21	290,3	14,7	-45,1 (18,9) [-82,1;-8,0]
1b	21	243,9	12,1	29	281,9	11,0	-38,0 (15,6) [-68,6;-7,3]
QUEST-1							
AUC zu Woche 72							
1a	146	274,6	7,4	74	289,0	9,3	-14,4 (10,0) [-34,1;5,3]
1b	117	221,8	7,6	56	254,3	9,8	-32,5 (10,1) [-52,4;-12,6]
QUEST-2							
AUC zu Woche 72							
1a	105	257,1	8,5	57	263,5	10,6	-6,4 (11,6) [-29,2;16,3]
1b	150	229,4	6,9	75	256,5	8,9	-27,1 (9,8) [-46,3;-8,0]
’zu Baseline * Interaktionstest: p=0,89 °Interaktionstest: p=0,88 **Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa							

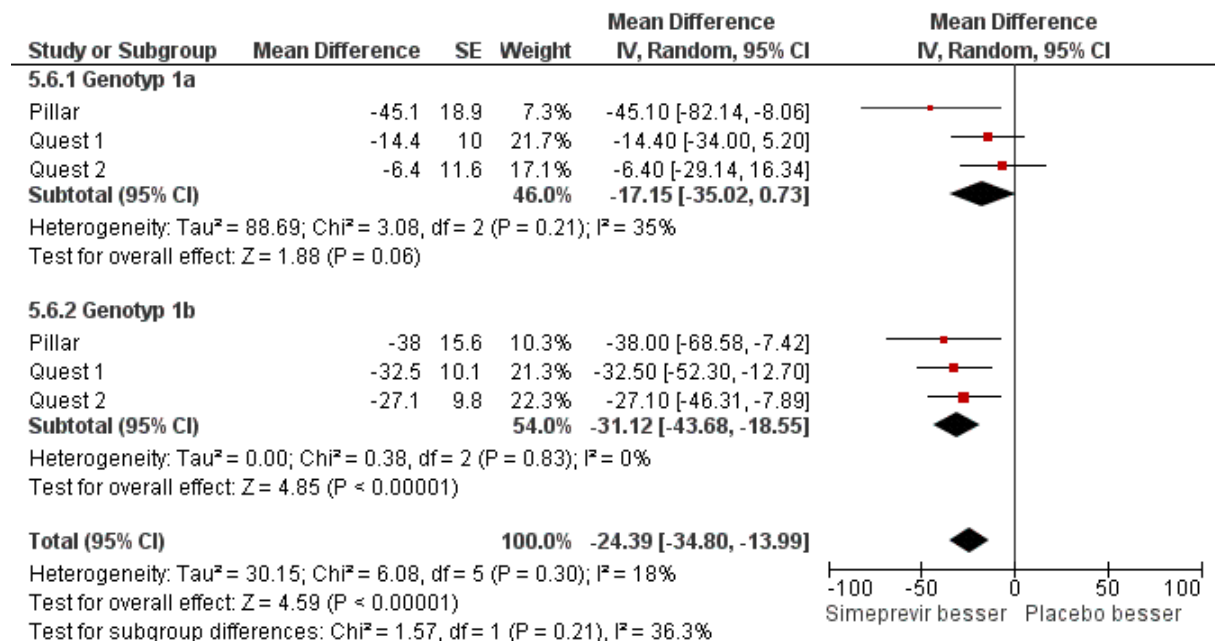


Abbildung 68: Meta-Analyse FSS stratifiziert nach Genotyp aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-63: Ergebnisse für FSS stratifiziert nach Q80K aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N ^c	Mittelwert (SE)		N ^c	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Studie mit Relapsern							
PROMISE*							
AUC zu Woche 72							
ja	27	245,4	18,5	18	283,3	22,7	-37,9 (24,0) [-85,3;9,5]
nein	220	266,5	5,5	113	294,2	7,1	-27,7 (7,7) [-42,8;-12,7]
Studie mit Non-Respondern							
ATTAIN°							
AUC zu Woche 60							
ja	37	247,8	15,5	28	253,4	17,8	-5,5 (23,6) [-52,6;41,5]
nein	332	207,8	4,5	348	217,1	4,4	-9,3 (6,3) [-21,6;3,0]

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N‘	Mittelwert (SE)		N‘	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Studien mit therapienaiven Patienten							
PILLAR							
AUC zu Woche 72							
ja	3	221,3	32,3	6	259,8	31,3	-38,5 (44,2) [-126,3;49,4]
nein	44	249,3	9,3	43	286,4	9,4	-37,1 (12,5) [-61,7;-12,5]
QUEST-1							
AUC zu Woche 72							
ja	60	278,6	11,9	30	280,6	14,8	-2,1 (15,7) [-33,0;28,9]
nein	201	242,4	6,1	99	271,7	7,8	-29,3 (8,2) [-45,3;-13,2]
QUEST-2							
AUC zu Woche 72							
ja	26	265,1	19,4	14	273,5	23,3	-8,5 (24,1) [-56,2;39,3]
nein	227	238,6	5,6	114	258,8	7,3	-20,2 (8,0) [-35,9;-4,6]
‘zu Baseline * Interaktionstest: p=0,69 °Interaktionstest: p=0,88							
**Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa							

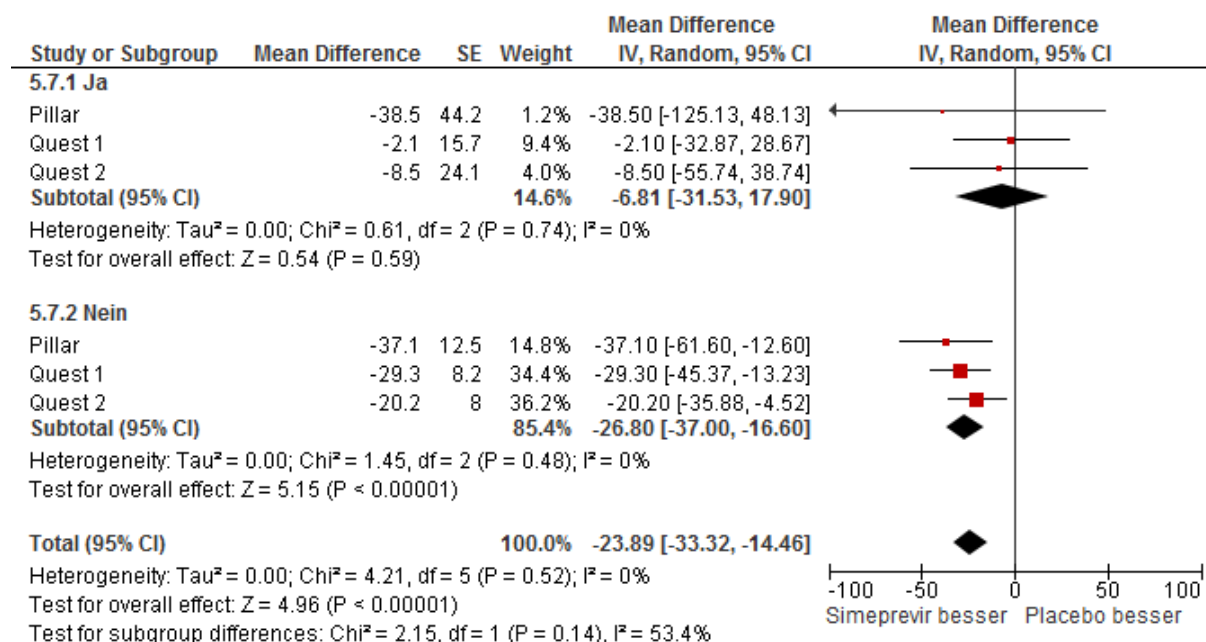


Abbildung 69: Meta-Analyse FSS stratifiziert nach Q80K aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-64: Ergebnisse für FSS stratifiziert nach Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N´	Mittelwert (SE)		N´	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Studie mit Relapsen							
PROMISE*							
AUC zu Woche 72							
Australien	8	264,6	21,2	7	302,2	23,1	-37,6 (24,2) [-85,9;10,7]
Österreich	11	226,0	24,3	8	259,3	27,1	-33,3 (30,1) [-93,2;26,7]
Belgien	12	299,6	23,8	3	282,2	42,9	17,4 (44,4) [-71,6;106,3]
Kanada	6	296,5	37,8	8	338,2	35,5	-41,6 (41,7) [-126,2;42,9]
Deutschland	25	242,2	19,6	16	308,4	23,2	-66,2 (25,1) [-115,9;-16,6]
Spanien	14	298,9	18,1	8	384,3	23,3	-85,4 (28,2) [-142,1;-28,6]
Frankreich	24	291,8	17,4	6	338,0	32,8	-46,2 (34,0) [-113,6;21,2]
UK	18	321,3	18,6	10	286,3	23,4	35,1 (26,3) [-17,2;87,4]
Italien	13	271,0	26,5	6	276,2	33,8	-5,3 (34,4) [-73,6;63,1]
Neuseeland	14	229,0	22,9	3	287,9	41,2	-59,0 (42,6) [-144,4;26,5]
Polen	41	245,2	11,3	18	260,8	14,9	-15,5 (15,5) [-46,0;14,9]
Puerto Rico	1	-	-	-	-	-	--
Russland	21	258,8	15,2	15	261,8	17,1	-3,0 (19,5) [-41,7;35,6]
USA	42	244,0	13,1	12	283,5	16,7	-39,4 (18,2) [-75,2;-3,6]
Studie mit Non-Respondern							
ATTAIN°							
AUC zu Woche 60							
Argentinien	16	188,3	17,0	8	226,1	23,2	-37,8 (28,8) [-97,3;21,8]
Australien	6	261,7	27,7	9	250,2	22,9	11,5 (35,9) [-64,8;87,9]
Österreich	8	271,7	20,4	9	228,8	19,2	42,9 (28,0) [-16,8;102,6]
Belgien	5	293,8	33,4	4	271,6	39,1	22,1 (51,5) [-97,4;141,6]
Bulgarien	16	199,1	19,4	16	201,5	19,3	-2,4 (27,3) [-58,2;53,3]
Brasilien	20	209,1	20,3	26	174,4	18,0	34,7 (27,2) [-20,0;89,3]
Kanada	7	247,6	34,5	9	284,0	33,3	-36,4 (48,0) [-139,6;66,9]
Schweiz	5	272,9	27,1	2	--	--	--
Tschechien	14	185,0	22,7	25	206,3	17,0	-21,3 (28,4) [-78,8;36,1]
Deutschland	20	249,5	18,8	16	230,5	22,0	19,0 (29,0) [-39,9;77,8]
Dänemark	2	309,0	61,6	-			--

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N'	Mittelwert (SE)		N'	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Spanien	23	234,2	16,0	17	251,5	18,6	-17,3 (24,6) [-67,0;32,4]
Frankreich	5	240,4	30,4	10	254,9	21,5	-14,5 (37,2) [-94,3;65,3]
Großbritannien	8	221,4	33,5	13	217,1	26,3	4,3 (42,6) [-84,7;93,3]
Griechenland	6	186,4	38,2	9	204,3	31,2	-17,9 (49,3) [-124,2;88,3]
Ungarn	15	165,8	20,1	14	185,1	20,8	-19,3 (28,9) [-78,5;39,9]
Israel	14	174,5	23,2	13	206,6	24,1	-32,1 (33,5) [-100,5;36,4]
Italien	25	201,9	15,6	24	217,3	16,3	-15,5 (22,6) [-60,8;29,9]
Norwegen	5	260,6	45,2	5	247,3	47,1	13,3 (65,3) [-134,3;160,8]
Polen	46	186,9	11,0	45	219,3	11,1	-32,4 (15,6) [-63,4;-1,3]
Portugal	10	250,8	26,9	9	239,0	28,0	11,7 (38,9) [-70,0;93,4]
Rumänien	39	178,4	11,2	43	190,2	10,6	-11,7 (15,4) [-42,3;18,9]
Schweden	15	220,4	25,1	11	279,4	29,3	-59,0 (38,6) [-138,4;20,4]
USA	49	228,9	12,5	47	240,8	12,7	-11,8 (17,8) [-47,1;23,4]
Studien mit therapienaiven Patienten							
PILLAR							
AUC zu Woche 72							
Australien	6	249,3	25,9	2	299,6	44,4	-50,3 (50,8) [-152,1;51,5]
Österreich	2	212,7	67,4	5	263,0	33,0	-50,3 (69,1) [-188,8;88,1]
Belgien	6	263,8	25,8	4	289,9	30,3	-26,1 (39,1) [-104,7;52,5]
Kanada	4	336,6	42,7	7	328,8	33,6	8,4 (50,6) [92,7;109,4]
Deutschland	9	200,3	25,7	11	256,9	21,7	-56,6 (32,3) [-120,5;7,2]
Dänemark	--	--	--	1	243,9	46,1	--
Spanien	4	283,8	43,3	5	339,0	38,4	-55,2 (51,2) [-158,2;47,7]
Frankreich	1	266,5	23,3	3	336,2	28,0	-69,8 (35,8) [142,0;2,5]
Norwegen	4	209,4	36,4	3	285,0	48,2	-75,6 (58,5) [-198,0;46,8]
Neuseeland	1	279,0	69,1	2	264,9	49,5	14,1 (83,5) [-160,2;188,4]
Polen	0	--	--	1	246,4	26,7	--
Russland	4	229,4	20,5	3	226,0	24,1	3,4 (30,6) [-57,5;64,2]
USA	6	245,6	25,6	3	328,4	28,5	-112,8 (36,3) [-184,7;-40,9]
QUEST-1							
AUC zu Woche 72							
Australien	21	261,3	15,6	14	305,6	18,1	-44,3 (21,6) [-87,2;-1,4]
Kanada	19	278,9	19,9	12	273,1	23,4	5,8 (26,1) [-46,0;57,6]

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N ¹	Mittelwert (SE)		N ¹	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Deutschland	8	244,7	25,6	3	285,3	42,3	-40,6 (47,6) [-139,7;58,4]
Spanien	5	219,5	35,3	2	266,4	47,5	-46,9 (48,9) [-148,3;54,5]
UK	32	288,1	16,7	9	329,4	25,5	-41,5 (25,8) [-92,3;9,5]
Italien	8	218,9	33,0	5	223,5	339,2	-4,6 (43,3) [-92,4;83,2]
Mexiko	13	182,3	23,6	8	241,6	28,1	-59,2 (31,6) [-122,3;3,8]
Neuseeland	15	280,4	23,4	3	279,5	42,5	0,9 (43,7) [-87,6;89,4]
Puerto Rico	2	202,2	50,9	2	--	--	--
Rumänien	7	223,4	22,3	3	148,7	29,0	74,7 (29,2) [14,9;134,4]
Russland	36	202,0	13,5	17	261,6	17,2	-59,7 (17,8) [-94,7;-24,7]
Ukraine	18	195,3	15,8	13	206,2	17,4	-10,9 (18,4) [-47,4;25,7]
USA	79	281,3	10,4	39	294,7	13,2	-13,4 (13,9) [-40,6;13,8]
QUEST-2							
AUC zu Woche 72							
Argentinien	17	203,8	19,4	6	181,7	29,7	22,1 (32,5) [-42,7;87,0]
Österreich	13	265,2	27,7	9	266,7	30,7	-1,5 (31,0) [-63,1;60,2]
Belgien	20	248,3	16,3	5	295,8	28,8	-47,5 (31,6) [-110,5;15,5]
Bulgarien	10	209,3	29,1	7	260,8	31,4	-51,5 (28,0) [-107,3;4,3]
Brasilien	24	211,0	18,8	13	224,9	22,8	-13,9 (23,6) [-60,4;32,6]
Deutschland	26	267,7	16,0	18	226,4	18,5	41,3 (22,6) [-3,5;86,1]
Spanien	8	244,2	23,3	8	328,0	24,2	-83,8 (30,1) [-144,4;-23,3]
Frankreich	17	261,4	15,0	7	324,4	23,4	-63,0 (26,0) [-114,9;-11,0]
Niederlande	4	273,1	46,4	3	303,8	51,7	-30,7 (60,5) [-159,4;98,0]
Polen	45	193,9	10,6	20	232,6	14,6	-38,7 (16,3) [-70,9;-6,5]
Portugal	9	246,2	28,1	8	237,2	29,0	9,0 (29,1) [-49,2;67,1]
Slowakei	4	198,3	34,1	1	--	--	--
Türkei	5	297,5	43,4	2	338,5	59,0	-41,0 (61,0) [-168,2;86,1]
USA	53	281,0	12,3	25	283,3	15,9	-2,3 (16,8) [-35,3;30,7]
¹ zu Baseline * Interaktionstest: p=0,13 °Interaktionstest: p=0,82 **Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa							



Tabelle 4-65: Ergebnisse für CES-D stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N´	Mittelwert (SE)		N´	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Studie mit Relapsen							
PROMISE*							
AUC zu Woche 72							
Alter ≤ 45 Jahre:	76	1069,2	41,3	33	1137,0	55,2	-67,8 (59,3) [-184,3;48,7]
Alter 45-65	165	1220,7	28,5	94	1309,6	37,0	-88,9 (42,3) [-172,0;-5,8]
Alter > 65 Jahre:	9	1111,7	85,6	3	--	--	
ATTAIN°							
AUC zu Woche 60							
Alter ≤ 45 Jahre:	119	939,5	33,8	112	1033,1	34,6	-93,5 (48,4) [-188,8;1,7]
Alter 45-65	248	1015,7	25,7	255	1024,2	25,8	-8,6 (36,5) [-80,2;63,1]
Alter > 65 Jahre:	8	868,5	126,3	15	895,2	88,4	-26,7 (154,2) [-344,4;291,0]
Studien mit therapienaiven Patienten							
QUEST-1							
AUC zu Woche 72							
Alter ≤ 45 Jahre:	115	1148,6	42,5	53	1169,2	53,9	-20,6 (55,3) [-129,2;88,0]
Alter 45-65	140	1290,8	36,6	76	1359,6	46,7	-68,8 (51,8) [-170,6;32,9]
Alter > 65 Jahre:	6	992,8	197,1	1	--		
QUEST-2							
AUC zu Woche 72							
Alter ≤ 45 Jahre:	120	1164,9	36,1	57	1278,7	49,5	-113,7 (55,8) [-223,3;-4,2]
Alter 45-65	129	1263,3	37,8	71	1279,7	47,5	-16,5 (53,0) [-120,6;87,7]
Alter > 65 Jahre:	5	912,0	131,7	4	1159,8	151,2	-247,8 (196,8)[-667,9;172,2]
´zu Baseline * Interaktionstest: p=0,77 ° Interaktionstest: p=0,37 **Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa							

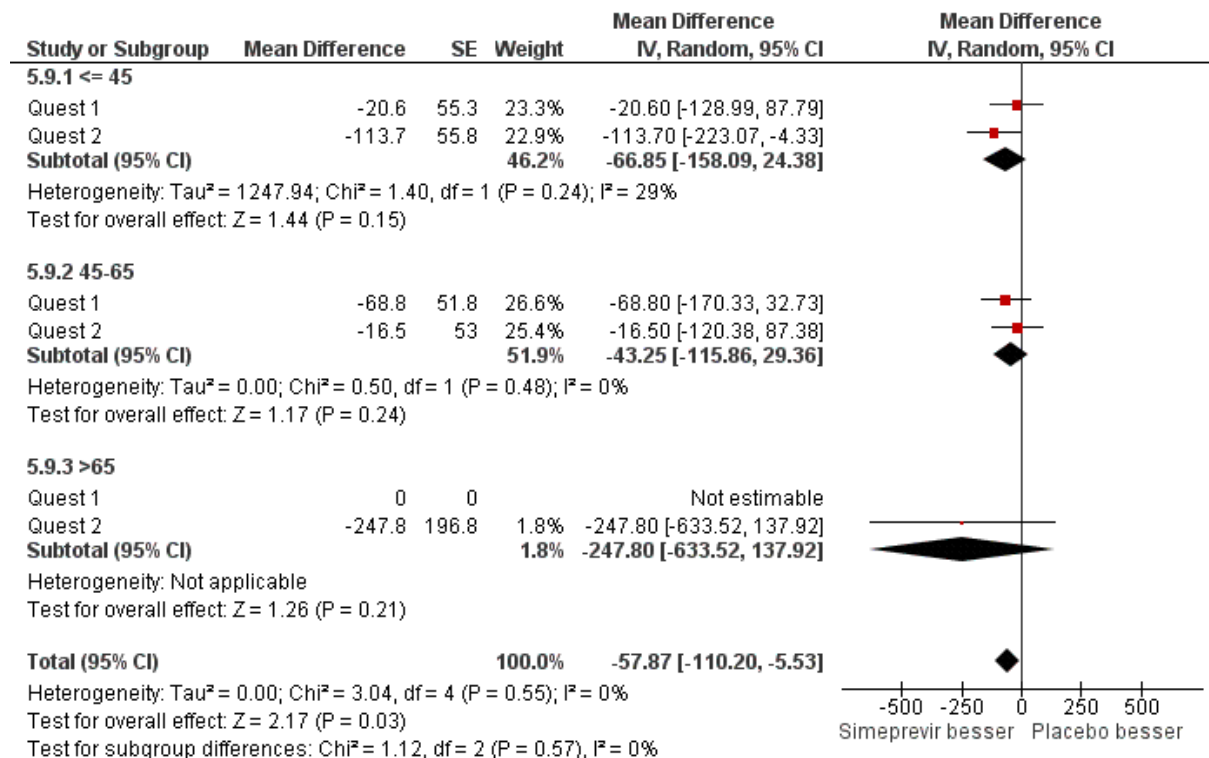


Abbildung 71: Meta-Analyse CES-D stratifiziert nach Alter aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-66: Ergebnisse für CES-D stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N‘	Mittelwert (SE)		N‘	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Studie mit Relapsern							
PROMISE*							
AUC zu Woche 72							
Männlich	174	1119,2	25,7	76	1165,0	36,3	-45,8 (40,0) [-124,4;32,8]
Weiblich	76	1270,2	45,0	53	1413,6	53,4	-134,4 (63,1) [-267,4;-19,3]
Studie mit Non-Respondern							
ATTAIN°							
AUC zu Woche 60							
Männlich	242	954,8	25,2	222	978,7	26,2	-24,0 (36,4) [-95,4;47,5]
Weiblich	133	1047,4	33,8	160	1083,4	31,6	-36,0 (46,3) [-127,1;55,1]

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N‘	Mittelwert (SE)		N‘	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Studien mit therapienaiven Patienten							
QUEST-1							
AUC zu Woche 72							
Männlich	146	1225,5	44,6	74	1225,5	44,6	-51,2 (47,5) [144,4;41,9]
Weiblich	115	1288,4	44,7	56	1324,5	57,0	-36,0 (61,6) [-156,9;84,9]
QUEST-2							
AUC zu Woche 72							
Männlich	138	1120,5	32,9	75	1218,0	42,3	-97,5 (47,7) [-191,2;-3,8]
Weiblich	116	1315,4	40,1	57	1351,5	53,6	-36,1 (60,5) [-154,9;82,6]
‘zu Baseline * Interaktionstest: p=0,24 °Interaktionstest: p=0,84 **Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa							

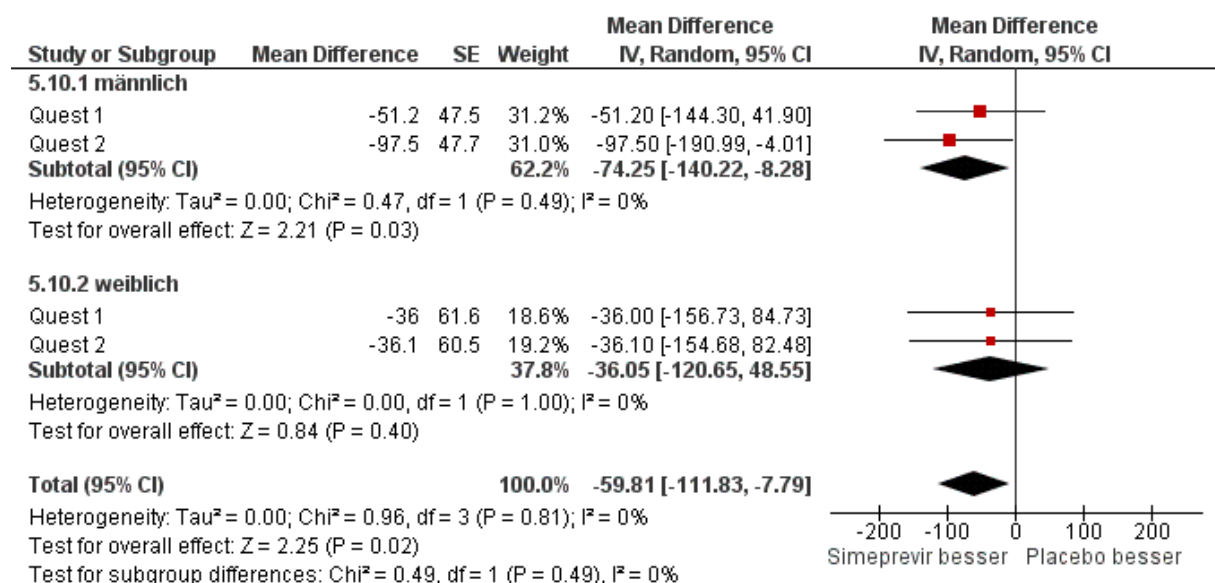


Abbildung 72 Meta-Analyse CES-D stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-67: Ergebnisse für CES-D stratifiziert nach Metavir Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N‘	Mittelwert (SE)		N‘	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Studien mit Relapsern							
PROMISE*							
AUC zu Woche 72							
F0-F2	159	1166,9	27,9	95	1232,1	35,4	-65,3 (41,0) [-145,7;15,2]
F3-F4	81	1192,8	44,5	34	1365,0	61,8	-172,3 (66,2) [-302,5;-42,2]
Studie mit Non-Respondern							
ATTAIN°							
AUC zu Woche 60							
F0-F2	172	989,4	29,7	182	990,4	29,0	-1,0 (41,5) [-82,7;80,6]
F3-F4	135	1012,6	34,9	148	1002,0	33,9	10,6 (48,7) [-85,2;106,4]
Studien mit therapienaiven Patienten							
QUEST-1							
AUC zu Woche 72							
F0-F2	180	1211,4	34,3	90	1296,9	43,3	-85,5 (46,3) [-176,3;5,3]
F3-F4	76	1241,4	47,7	40	1181,9	61,4	59,5 (66,1) [-70,5;189,5]
QUEST-2							
AUC zu Woche 72							
F0-F2	193	1188,4	29,5	100	1262,3	38,5	-73,9 (43,4) [-159,1;11,3]
F3-F4	52	1281,1	60,2	32	1331,4	73,3	-50,3 (83,8) [-215,3;114,7]
‘zu Baseline * Interaktionstest: p=0,17 °Interaktionstest: p=0,86 **Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa							

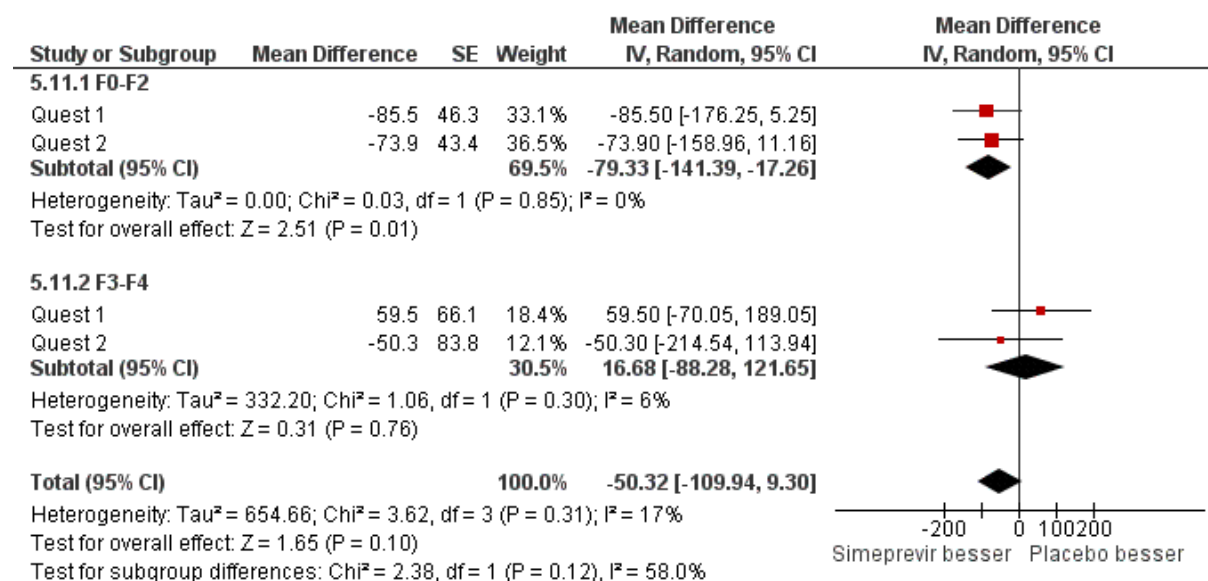


Abbildung 73 Meta-Analyse CES-D stratifiziert nach Metavir Score aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-68: Ergebnisse für CES-D stratifiziert nach Viruslast aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N‘	Mittelwert (SE)		N‘	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Studie mit Relapsern							
PROMISE							
AUC zu Woche 72							
≤800.000	38	1098,2	58,8	23	1235,8	77,1	-137,6 (89,4) [-314,2;38,9]
>800.000	212	1179,9	25,1	107	1271,8	33,3	-91,9 (37,3) [-165,0;-18,8]
Studie mit Non-Respondern							
ATTAIN°							
AUC zu Woche 60							
≤800.000	43	999,0	65,6	50	999,0	61,2	-0,0 (89,7) [-178,0;178,0]
>800.000	332	986,8	21,3	332	1025,3	21,5	-38,5 (30,3) [-98,0;21,0]
Studien mit therapienaiven Patienten							
QUEST-1							
AUC zu Woche 72							
≤800.000	45	1238,2	64,3	34	1229,2	71,3	9,0 (79,4) [147,3;165,2]
>800.000	216	1222,2	30,8	96	1279,5	41,0	-57,3 (43,5) [-142,7;28,1]
QUEST-2							
AUC zu Woche 72							
≤800.000	58	1124,2	52,1	35	1231,8	65,4	-107,6 (77,3) [-259,9;44,6]
>800.000	196	1234,5	29,9	97	1292,7	39,4	-58,2 (43,6) [-143,7;27,3]
‘zu Baseline * Interaktionstest: p=0,64 °Interaktionstest: p=0,71 **Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa							

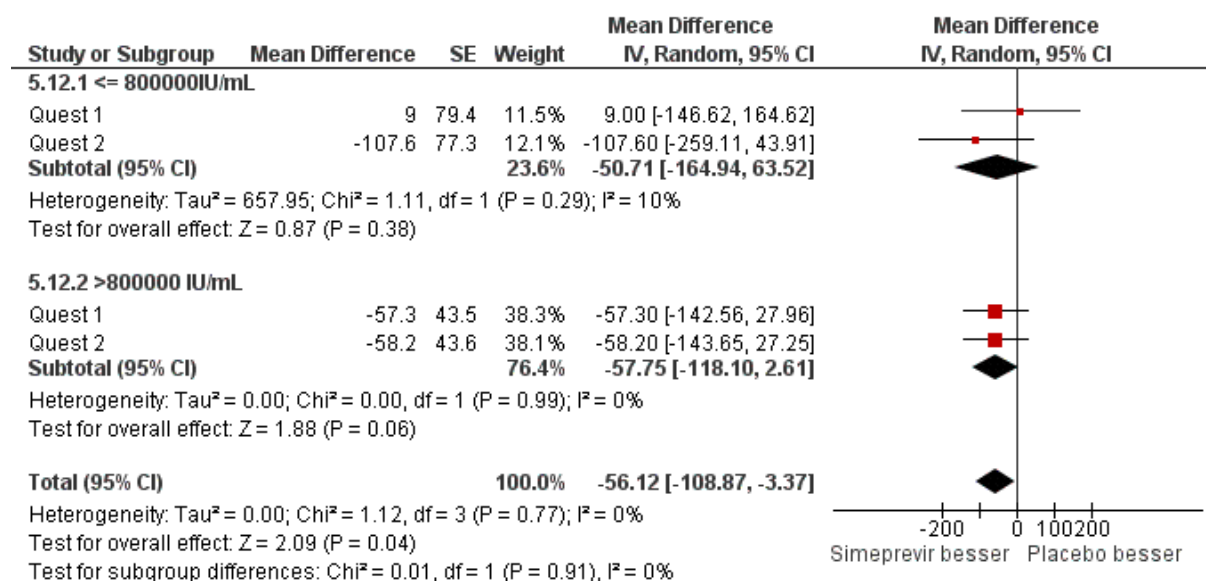


Abbildung 74 Meta-Analyse CES-D stratifiziert nach Viruslast aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-69: Ergebnisse für CES-D stratifiziert nach Genotyp aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N‘	Mittelwert (SE)		N‘	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Studie mit Relapsern							
PROMISE*							
AUC zu Woche 72							
1a	108	1238,8	37,6	52	1349,6	52,1	-110,8 (58,6) [-226,0;4,4]
1b	142	1113,8	28,6	78	1211,4	36,9	-97,7 (41,5) [-179,1;-16,3]
Studie mit Non-Respondern							
ATTAIN°							
AUC zu Woche 60							
1a	162	1114,9	31,3	163	1089,9	31,7	25,0 (44,5) [-62,6;112,5]
1b	213	892,3	25,7	219	972,3	25,4	-80,0 (36,2) [-151,1;-9,0]
Studien mit therapienaiven Patienten							

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N´	Mittelwert (SE)		N´	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95 %-KI]
QUEST-1							
AUC zu Woche 72							
1a	146	1416,7	37,9	74	1389,4	47,9	27,3 (52,3) [-75,3;129,9]
1b	115	989,0	35,0	56	1114,0	46,9	-125,1 (51,1) [-225,5;-24,7]
QUEST-2							
AUC zu Woche 72							
1a	105	1282,5	38,6	57	1352,2	49,9	-69,7 (57,3) [-182,3;42,8]
1b	149	1155,8	34,4	75	1225,3	45,3	-69,6 (50,6) [-168,8;29,7]
‘zu Baseline * Interaktionstest: p=0,86 °Interaktionstest: p=0,07 **Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa							

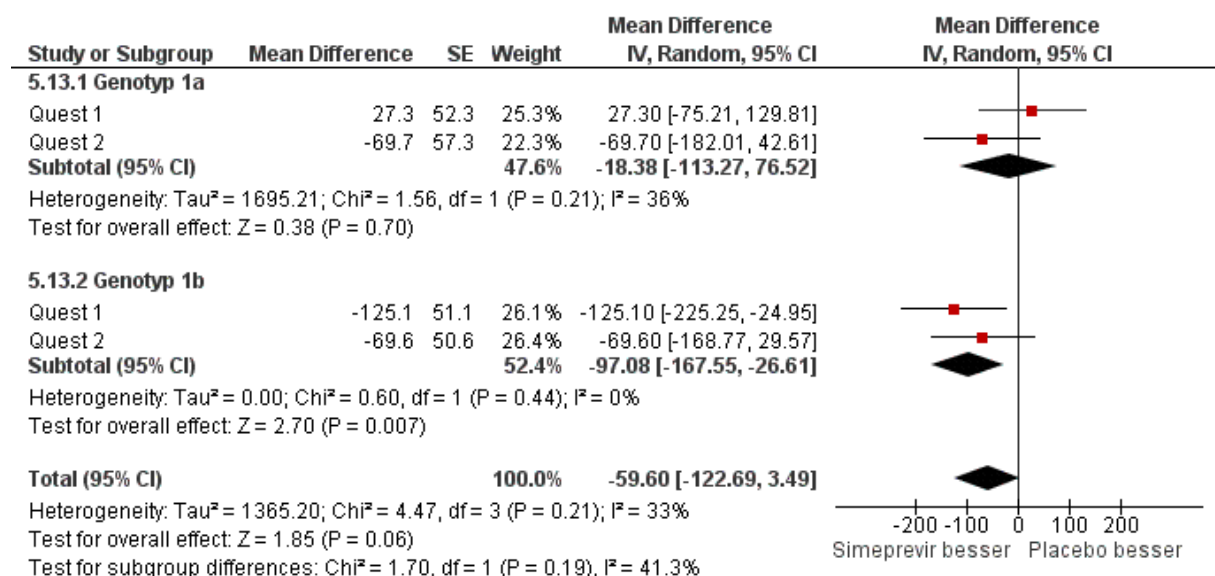


Abbildung 75: Meta-Analyse CES-D stratifiziert nach Genotyp aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-70: Ergebnisse für CES-D stratifiziert nach Q80K aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N‘	Mittelwert (SE)		N‘	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95 %-KI]
Studie mit Relapsern							
PROMISE*							
AUC zu Woche 72							
Ja	29	1275,7	75,2	18	1305,9	97,6	-30,2 (112,4) [-252,6;192,2]
Nein	218	1155,2	24.4	112	1258,8	32,1	-103,6 (36,0) [-174,3; -33,0]
Studie mit Non-Respondern							
ATTAIN°							
AUC zu Woche 60							
Ja	37	1110,2	68,6	28	1255,2	78,4	-144,9 (104,2) [-352,7;62,9]
Nein	332	976,2	21,4	348	1000,3	21,1	-24,0 (30,0) [-83,0;35,0]
Studien mit therapienaiven Patienten							
QUEST-1							
AUC zu Woche 72							
Ja	60	1441,7	56,8	30	1363,8	73,0	77,8 (82,0) [-83,5;239,2]
Nein	199	1160,6	31,2	99	1239,4	40,0	-78,8 (42,6) [-162,3;4,7]
QUEST-2							
AUC zu Woche 72							
Ja	26	1393,0	79,1	14	1331,9	98,9	61,1 (111,5) [-159,5; 281,8]
Nein	226	1190,6	27,6	114	1274,3	36,5	-83,7 (41,0) [-164,2; -3,2]
‘zu Baseline * Interaktionstest: p=0,53 °Interaktionstest: p=0,26							
**Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa							

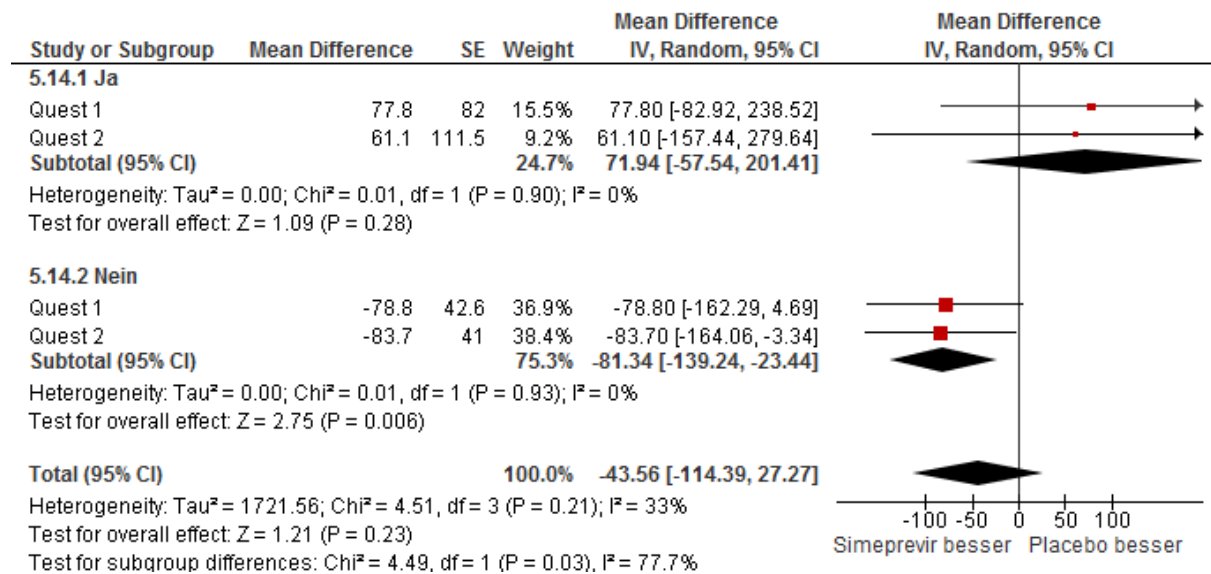


Abbildung 76: Meta-Analyse CES-D stratifiziert nach Q80K aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-71: Ergebnisse für CES-D stratifiziert nach Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N´	Mittelwert (SE)		N´	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Studie mit Relapsern							
PROMISE							
AUC zu Woche 72							
Australien	9	1134,9	114,5	7	1205,3	126,4	-70,4 (139,8) [-349,7;209,0]
Österreich	11	1057,2	102,1	8	1313,1	113,6	-255,9 (121,5) [-497,7;-14,1]
Belgien	12	1214,6	108,5	3	1448,7	198,7	-234,1 (207,0) [-649,4;181,2]
Kanada	6	1275,7	144,7	8	1279,3	133,0	-3,6 (180,6) [-372,2;365,0]
Deutschland	25	1112,9	79,4	16	1220,6	98,3	-107,7 (117,2) [-340,0;124,6]
Spanien	14	1257,5	91,2	8	1531,8	116,9	-274,3 (140,2) [-555,7;7,1]
Frankreich	24	1225,0	66,5	6	1643,0	149,4	-418,0 (159,8) [-735,5;-100,5]
UK	18	1557,8	95,8	10	1540,8	127,1	17,0 (152,6) [-287,7;321,7]
Italien	13	1080,9	111,8	6	1276,0	150,7	-195,1 (166,0) [-527,2;137,1]
Neuseeland	14	1097,3	66,5	3	1339,7	135,7	-242,4 (147,4) [-541,5;56,7]
Polen	40	1026,2	45,8	17	1096,4	63,3	-70,2 (69,5) [-207,2;66,8]
Puerto Rico	1	--	--	--	--	--	-
Russland	21	976,5	67,2	15	896,3	76,0	80,2 (87,1) [-92,2;252,5]

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N'	Mittelwert (SE)		N'	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
USA	42	1242,2	55,1	23	1338,8	71,6	-96,6 (80,1) [-254,4;61,3]
Studie mit Non-Respondern							
ATTAIN°							
AUC zu Woche 60							
Argentinien	16	1024,8	93,6	8	1146,4	128,1	-121,6 (158,6) [-450,3;207,1]
Australien	6	1148,8	114,1	9	1145,7	96,4	3,1 (149,3) [-315,4;321,6]
Österreich	8	1,298,0	86,4	9	971,3	80,5	326,7 (118,1) [77,6;575,8]
Belgien	5	1175,8	204,4	4	1122,7	241,3	53,1 (316,2) [-678,3;784,4]
Bulgarien	16	770,7	99,1	16	754,1	97,8	16,6 (139,3) [-267,2;300,4]
Brasilien	20	1118,5	115,0	26	993,8	103,8	124,8 (154,9) [-186,9;436,5]
Kanada	7	1180,8	142,2	9	1171,1	138,2	9,7 (198,2) [-415,8;435,3]
Schweiz	5	1259,5	158,7	2	--	--	--
Tschechien	14	1043,1	133,2	25	896,8	99,6	146,3 (166,3) [-190,2;482,7]
Deutschland	20	1027,3	108,9	16	991,6	128,5	35,7 (168,4) [-305,9;377,3]
Dänemark	2	1229,9	103,6	-	--	--	--
Spanien	23	955,0	66,8	17	1005,1	77,9	-50,1 (102,7) [-257,3;157,1]
Frankreich	5	1146,6	133,1	10	1,106,5	91,9	40,0 (161,7) [-306,1;386,1]
Großbritannien	8	1169,1	213,3	13	1073,4	167,6	95,6 (271,3) [-471,3;662,5]
Griechenland	6	749,3	194,0	9	1052,6	159,2	-303,3 (251,0) [-844,5;237,9]
Ungarn	15	712,6	83,3	14	813,6	85,9	-101,0 (119,7) [-345,5;143,5]
Israel	14	827,7	108,7	13	1022,5	113,0	-194,8 (156,8) [-517,3;127,7]
Italien	25	802,1	51,1	24	976,0	53,7	-173,9 (74,1) [-322,7;-25,2]
Norwegen	5	1162,5	199,5	5	1320,4	209,7	-157,9 (289,4) [-816,0;500,2]
Polen	46	863,0	47,6	45	1072,9	48,1	-210,0 (67,7) [-344,3;-75,6]
Portugal	10	1221,5	130,2	9	1065,5	135,1	156,0 (187,6) [-238,4;550,4]
Rumänien	39	893,3	47,3	43	951,9	44,6	-58,6 (65,0) [-187,9;70,6]
Schweden	15	1013,3	101,4	11	1266,4	118,3	-253,0 (155,8) [-574,0;67,9]
USA	49	1169,0	55,6	47	1102,0	56,3	67,0 (79,1) [-90,0;223,9]
Studien mit therapienaiven Patienten							
QUEST-1							
AUC zu Woche 72							
Australien	20	1298,1	74,7	14	1506,1	88,3	-208,0 (109,2) [-425,0;9,0]
Kanada	19	1263,3	81,4	12	1208,7	96,6	54,5 (108,8) [-161,1;270,1]

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N [†]	Mittelwert (SE)		N [†]	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Deutschland	7	1101,7	166,4	3	1038,9	239,6	62,7 (254,2) [-462,3;587,8]
Spanien	5	1375,7	241,9	2	1343,3	292,5	32,4 (251,5) [-478,1;542,9]
UK	32	1506,2	89,4	9	1472,2	146,4	34,1 (155,6) [-273,9;342,0]
Italien	8	733,5	157,0	5	1078,5	193,8	-345,0 (230,4) [-814,8;124,7]
Mexiko	13	976,1	53,2	8	1177,3	66,7	-201,2 (83,6) [-371,7;-30,7]
Neuseeland	15	1282,7	115,6	3	1394,6	210,3	-111,9 (215,1) [-541,7;317,9]
Puerto Rico	2	1738,7	462,8	2	--	--	--
Rumänien	7	653,4	111,0	3	997,1	157,0	-343,7 (175,8) [-709,2;21,8]
Russland	36	898,4	56,0	17	1071,8	72,7	-173,4 (77,3) [-325,9;-21,0]
Ukraine	18	793,7	55,1	13	818,8	62,3	-24,5 (72,5) [-168,3;119,3]
USA	79	1460,1	54,3	39	1465,4	69,7	-5,3 (74,4) [-151,5;140,8]
QUEST-2							
AUC zu Woche 72							
Argentinien	17	1095,8	90,8	6	1066,7	131,8	29,1 (138,3) [-245,8;303,9]
Österreich	13	1205,3	125,3	9	1243,2	144,9	-37,8 (168,5) [-375,1;299,4]
Belgien	20	1232,6	67,8	5	1293,0	128,4	-60,4 (142,4) [-346,2;225,3]
Bulgarien	10	1118,5	158,2	7	1365,6	178,2	-247,1 (196,2) [-640,6;146,4]
Brasilien	24	1207,1	100,5	13	1489,3	124,7	-282,3 (134,9) [-549,0;-15,5]
Deutschland	25	1239,7	77,6	18	1149,8	89,6	90,0 (107,7) [-123,1;303,0]
Spanien	8	1158,8	122,9	8	1382,6	127,2	-223,8 (156,0) [-537,2;89,6]
Frankreich	17	1121,1	66,4	7	1514,7	110,1	-393,6 (127,3) [-649,8;-137,3]
Niederlande	4	1482,5	183,6	3	1501,0	203,6	-18,5 (233,3) [-517,5;480,6]
Polen	45	1042,1	46,6	20	1035,6	66,8	6,5 (77,1) [-145,7;158,7]
Portugal	9	1055,5	158,2	8	1032,1	165	23,4 (195,5) [-374,8;421,7]
Slowakei	4	1146,1	245,5	1	--	--	--
Türkei	5	1551,3	268,0	2	1686,8	393,3	-135,6 (439,7) [-1066,1;795,0]
USA	53	1412,1	59,9	25	1390,0	80,7	22,1 (88,8) [-152,8;197,0]
[†] zu Baseline * Interaktionstest: p=0,29 °Interaktionstest: p=0,06 **Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa							

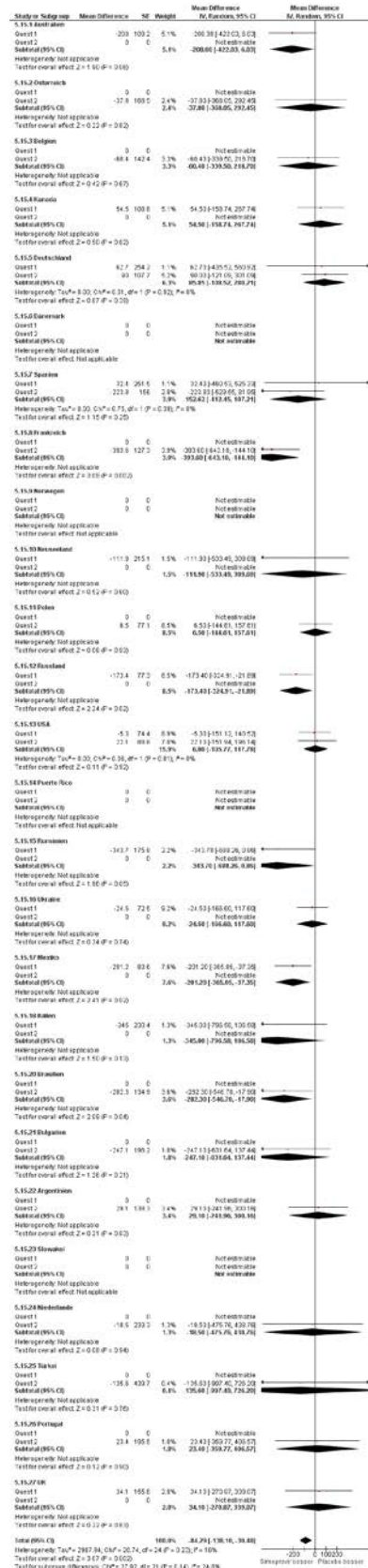


Abbildung 77: Meta-Analyse CES-D stratifiziert nach Ländern aus RCT; Simeprevir versus Placebo

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen (Gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT

Relapser:

Zusammenfassend ergaben sich für die Relapser bezüglich des WPAI hinsichtlich des Alters, des Metavir Scores oder Viruslast keine Hinweise auf Effektmodifikationen. Hinsichtlich des Geschlechts zeigte sich ein Hinweis ($p=0,10$) auf eine Effektmodifikation. Beide Subgruppen zeigten einen signifikanten Vorteil zugunsten von Simeprevir, wobei der Effekt bei den Frauen etwas größer war. Auch hinsichtlich des Genotyps und des Polymorphismus Q80K zeigte sich eine Effektmodifikation ($p=0,04$ / $p=0,06$). Jeweils beide Subgruppen zeigten auch hier gleichgerichtete Effekte zugunsten von Simeprevir, wobei die Patienten mit dem Genotyp 1b bzw. Patienten ohne Q80K-Polymorphismus den jeweils größeren Effekt aufwiesen. Hinsichtlich der Länder-Subgruppen zeigte sich ebenfalls eine Effektmodifikation ($p=0,001$). Mit Ausnahme der Länder Kanada, Russland und des Vereinigten Königreichs zeigten alle Punktschätzer zugunsten von Simeprevir.

Bezüglich des EQ-5D zeigte sich ein Hinweis ($p=0,13$) auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten. Hierbei zeigte sich in der Subgruppe der 45 bis 65 Jährigen ein größerer Effekt als in der Subgruppe der unter 45 Jährigen; die Punktschätzer beider Subgruppen zeigten jedoch in Richtung von Simeprevir. Auch hinsichtlich des Geschlechts ergab sich ein Hinweis ($p=0,14$) auf eine Interaktion. Beide Subgruppen zeigten in Richtung von Simeprevir, wobei der Effekt bei den Frauen statistisch signifikant war. Es ergab sich bei der Betrachtung des Metavir Score ebenfalls ein Hinweis ($p=0,11$) für eine Effektmodifikation, die jedoch nicht fazitrelevant ist. Beide Punktschätzer zeigten in Richtung von Simeprevir wobei der Effekt bei den Patienten mit F0-F2 größer war. Hinsichtlich des Genotyps zeigte sich ebenfalls eine Interaktion ($p=0,02$), die aufgrund der gleichgerichteten Effekte als nicht fazitrelevant angesehen werden kann. Hinsichtlich der Länder ergab sich ebenfalls eine Interaktion ($p=0,01$); alle Punktschätzer zeigten (mit Ausnahme der Länder Neuseeland und das Vereinigte Königreich) alle zugunsten von Simeprevir. Weitere Effektmodifikationen bezüglich des EQ-5D zeigten sich nicht.

Bezüglich des EQ-5D (VAS) zeigte sich ein Hinweis ($p=0,18$) auf eine Interaktion hinsichtlich des Geschlechts, beide Subgruppen zeigten aber signifikante Vorteile zugunsten von Simeprevir, wobei der in der Subgruppe der Frauen größer war. Auch hinsichtlich des Genotyps ($p=0,003$) zeigte sich eine signifikante Interaktion, die aber aufgrund der gleichgerichteten Effekt als nicht fazitrelevant angesehen werden konnte. Hinsichtlich des Polymorphismus ($p=0,05$) zeigte sich ein Hinweis auf eine Interaktion. Hierbei zeigte sich bei den Patienten ohne Q80K ein signifikanter Vorteil zugunsten von Simeprevir, wohingegen es bei den Patienten mit Q80K keinen Unterschied gab. Auch hinsichtlich der Länder zeigte sich eine Effektmodifikation ($p=0,18$), die jedoch auch als nicht fazitrelevant angesehen werden kann.

Vorbehandelte Patienten:

Zusammenfassend ergaben sich für den WPAI ($p=0,09$) ein Hinweis und für den EQ-5D ein Beleg ($p=0,04$) hinsichtlich des Q80K-Polymorphismus, die aber aufgrund der gleichgerichteten Effekte als nicht fazitrelevant angesehen werden konnten. Die

Punktschätzer zeigten jeweils zugunsten von Simeprevir. Bezüglich dem EQ5D VAS ergaben sich hinsichtlich des Metavir-Scores ($p=0,07$) und der Länder ($p=0,11$) Hinweise auf eine Interaktion.

Therapienaive Patienten:

Zusammenfassend ergaben sich für therapienaiven Patienten aus der QUEST-1 und QUEST-2 für den WPAI keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Alter, Geschlecht, Viruslast oder Land der Patienten. Hinsichtlich des Metavir Scores ($p=0,14$) und des Genotyps der Patienten ($p=0,16$) ergaben sich Hinweise auf eine Interaktion. Die Punktschätzer zeigten jeweils beide in Richtung Simeprevir, wobei der Effekt in der Subgruppe der Patienten mit F0-F2 bzw. in der Subgruppe der Patienten mit einem Genotyp von 1b signifikant war. Auch hinsichtlich der Länder ergab sich ein Beleg auf eine Interaktion ($p=0,03$). Die Mehrzahl der Länder zeigte allerdings zugunsten von Simeprevir, daher wurde einer fazitrelevanten Effektmodifikation ausgeschlossen.

Bezüglich des EQ-5D ergab sich hinsichtlich des Alters ($p=0,03$), des Geschlechts ($p=0,003$) und der Q80K-Polymorphismus ($p=0,01$) signifikante Effektmodifikationen, die als nicht fazitrelevant angesehen werden konnten. Weitere Effektmodifikationen konnten nicht gefunden werden.

Bezüglich des EQ-5D (VAS) ergab sich hinsichtlich des Alters ($p=0,07$), des Metavir Scores ($p=0,17$), des Genotyps ($p=0,01$), des Q80K-Polymorphismus ($p=0,01$) und der Länder ($p=0,03$) signifikante Interaktionstests, die jedoch bei genauere Betrachtung nicht fazitrelevant waren.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für WPAI stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N‘	Mittelwert (SE)		N‘	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Studie mit Relapsen							
PROMISE*							
AUC zu Woche 72							
Alter ≤ 45 Jahre:	75	1609,3	151,7	33	2068,4	198,1	-459,0 (207,6) [-867,0;-51,5]
Alter 45-65	163	1908,7	103,5	93	2621,8	132,6	-713,1 (149,5) [-1006,5;-419,6]
Alter > 65 Jahre:	8	2325,7	513,4	3			--
Studie mit Non-Respondern							
ATTAIN°							
AUC zu Woche 60							
Alter ≤ 45 Jahre:	119	1418,1	106,7	112	1686,8	109,0	-268,7 (152,5) [-569,1;31,7]
Alter 45-65	248	1884,8	84,3	255	1933,2	84,3	-48,4 (119,2) [-282,6;185,8]

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N ^o	Mittelwert (SE)		N ^o	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Alter > 65 Jahre:	8	1480,1	366,7	15	1819,6	248,0	-339,5 (442,7) [-1249,7;570,7]
Studien mit therapienaiven Patienten							
QUEST-1							
AUC zu Woche 72							
Alter ≤ 45 Jahre:	114	1481,5	122,7	53	1710,9	164,9	-229,4 (183,8) [-590,4;131,7]
Alter 45-65	139	1836,7	107,8	74	2198,3	143,2	-361,6 (16,7) [-691,0;32,2]
Alter > 65 Jahre:	6	1099,7	437,6	1	--	--	--
QUEST-2							
AUC zu Woche 72							
Alter ≤ 45 Jahre:	121	1526,8	111,5	56	1996,5	154,6	-469,7 (177,7) [-818,9];-120,6
Alter 45-65	129	1924,8	117,5	70	2146,8	151,9	-222,0 (175,6) [-566,8;122,8]
Alter > 65 Jahre:	5	1324,8	446,2	3	1353,7	511,0	-28,9 (663,8) [-1437,3;1379,6]
'zu Baseline * Interaktionstest: p=0,32 °Interaktionstest: p=0,47 **Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa							

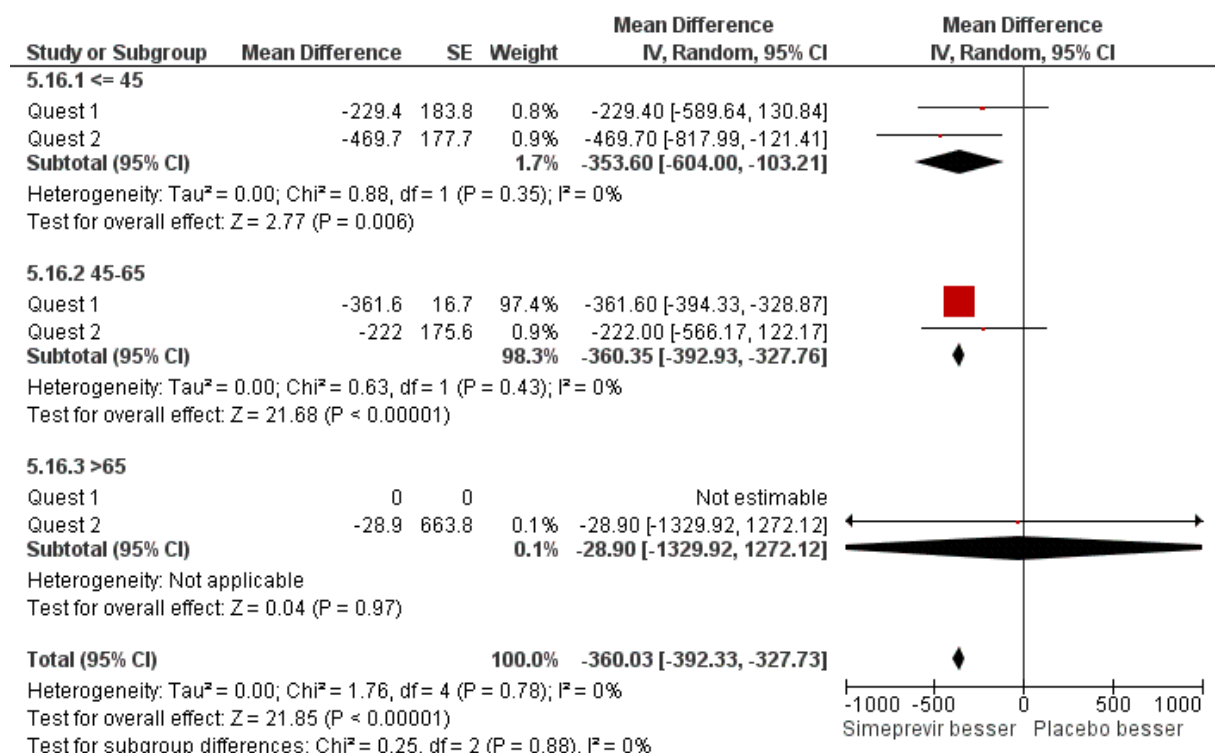


Abbildung 78: Meta-Analyse WPAI stratifiziert nach Alter aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-73: Ergebnisse für WPAI stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N ¹	Mittelwert (SE)		N ¹	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95 %-KI]
Studie mit Relapsern							
PROMISE							
AUC zu Woche 72							
Männlich	171	1669,2	95,1	77	2133,2	132,9	-464,0 (154,6) [-749,8;-178,1]
Weiblich	75	2173,2	163,9	52	3073,9	190,2	-900,7 (214,8) [-1322,8;-478,7]
Studie mit Non-Respondern							
ATTAIN ^o							
AUC zu Woche 60							
Männlich	242	1615,7	83,2	222	1761,8	86,5	-146,1 (120,0) [-381,9;89,7]
Weiblich	133	1936,0	108,3	160	1992,4	101,0	-56,3 (148,1) [-347,7;235,0]
Studien mit therapienaiven Patienten							
QUEST-1							
AUC zu Woche 72							
Männlich	144	1501,4	101,0	72	1848,5	135,8	-347,0 (153,9) [-649,2;-44,8]
Weiblich	115	1882,9	129,4	56	2,142,9	174,5	-260,0 (202,7) [-658,3;138,3]
QUEST-2							
AUC zu Woche 72							
Männlich	138	1537,1	106,7	73	1901,1	138,1	-364,0 (158,2) [-674,7;-53,3]
Weiblich	117	1962,5	120,1	56	2238,7	164,8	-276,1 (191,1) [-651,6;99,3]
¹zu Baseline * Interaktionstest: p=0,10 °Interaktionstest: p=0,29 **Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa							

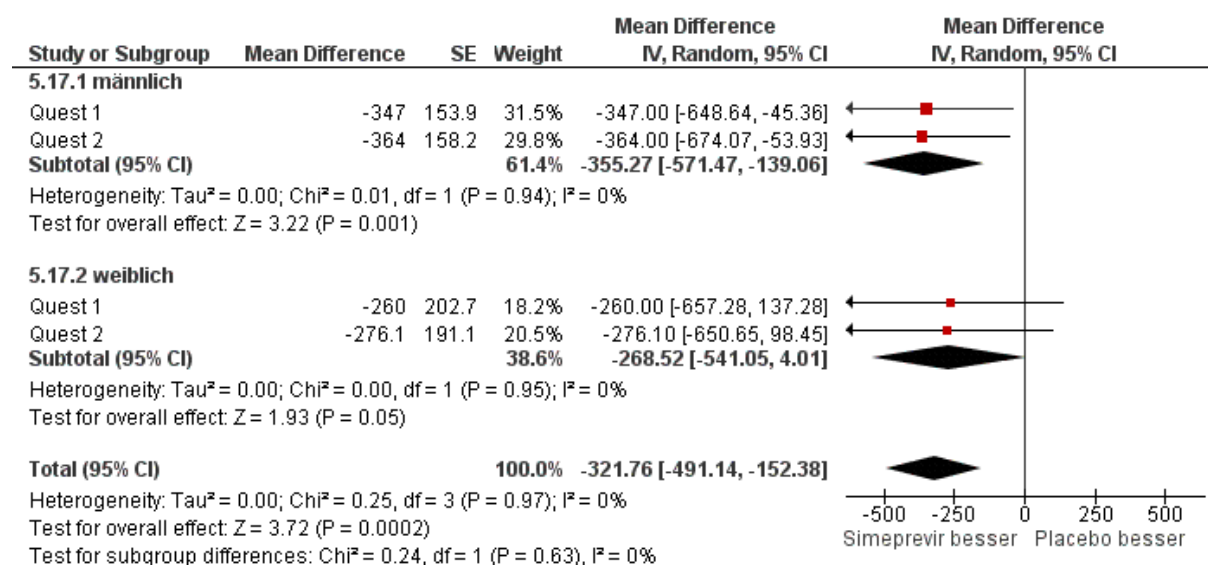


Abbildung 79: Meta-Analyse WPAI stratifiziert nach Alter aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-74: Ergebnisse für WPAI stratifiziert nach Metavir Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N´	Mittelwert (SE)		N´	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Studie mit Relapsern							
PROMISE*							
AUC zu Woche 72							
F0-F2	157	1820,3	100,9	96	2467,0	125,5	-646,6 (141,5) [-924,4;368,8]
F3-F4	79	1946,7	168,6	32	2694,1	233,1	-747,4 (248,4) [-1235,8;-259,1]
Studie mit Non-Respondern							
ATTAIN°							
AUC zu Woche 60							
F0-F2	172	1624,1	94,4	182	1750,2	92,2	-126,1 (131,9) [-385,4;133,3]
F3-F4	135	1982,9	113,1	148	1853,8	109,3	129,2 (157,3) [-180,3;438,6]
Studien mit therapienaiven Patienten							
QUEST-1							
AUC zu Woche 72							
F0-F2	180	1595,4	98,2	89	2022,6	129,3	-427,2 (147,8) [-717,3;-137,1]
F3-F4	74	1839,5	146,7	39	1862,9	201,4	-23,3 (233,3) [-482,5;435,8]
QUEST-2							
AUC zu Woche 72							
F0-F2	194	1600,7	86,8	98	1977,5	116,9	-376,8 (136,9) [-645,6;-108,0]
F3-F4	52	2093,0	197,9	31	2343,7	241,0	-250,7 (274,8) [-791,7;290,3]
‘zu Baseline * Interaktionstest: p=0,72 °Interaktionstest: p=0,21 **Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa							

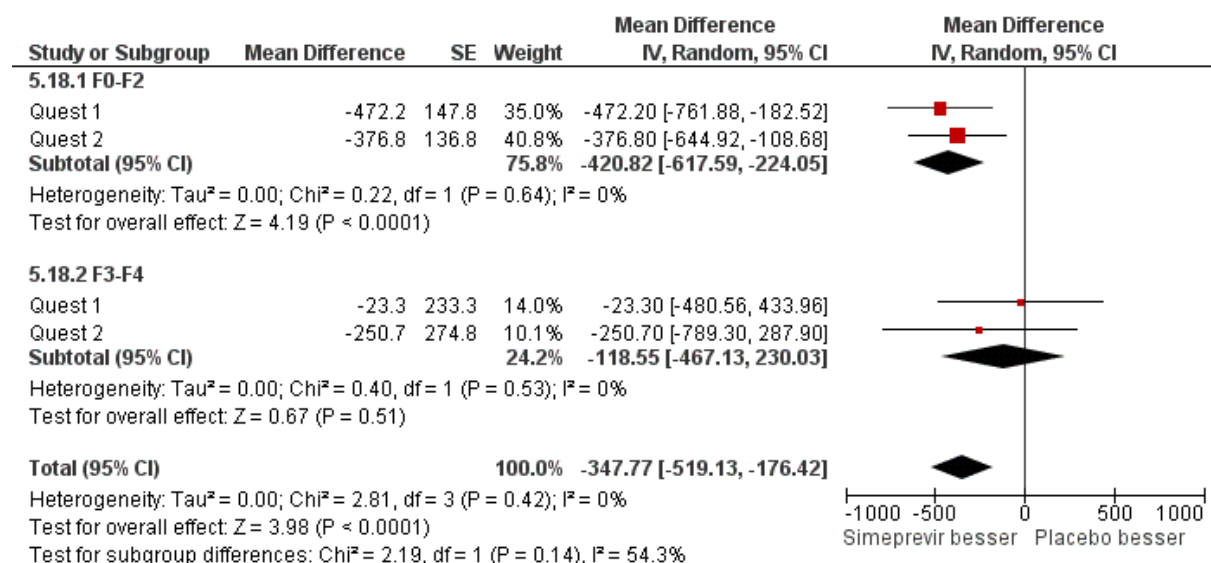


Abbildung 80: Meta-Analyse WPAI stratifiziert nach Metavir aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-75: Ergebnisse für WPAI stratifiziert nach Viruslast aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N‘	Mittelwert (SE)		N‘	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Studie mit Relapsern							
PROMISE							
AUC zu Woche 72							
≤800.000	38	1518,5	228,4	22	2455,5	278,5	-937,0 (287,5) [-1503,1;-370,9]
>800.000	208	1895,2	90,9	107	2518,2	119,7	-623,0 (133,3) [-884,5;-361,4]
Studie mit Non-Respondern							
ATTAIN°							
AUC zu Woche 60							
≤800.000	43	1839,3	197,0	50	1798,4	183,8	40,9 (269,4) [-493,8;575,7]
>800.000	332	1717,6	70,3	332	1863,6	70,7	-146,0 (99,7) [-341,8;49,8]
Studien mit therapienaiven Patienten							
QUEST-1							
AUC zu Woche 72							
≤800.000	45	1617,9	208,0	33	2252,8	235,0	-634,9 (282,4) [-1191,4;78,4]
>800.000	214	1674,3	86,6	95	1888,4	122,9	-214,0 (139,4) [-487,5; 59,5]
QUEST-2							
AUC zu Woche 72							
≤800.000	58	1702,3	149,5	35	2129,3	187,5	-427,0 (222,5) [-865,1;11,1]
>800.000	197	1735,4	94,9	94	2033,3	128,3	-297,9 (146,8) [-586,0;-9,8]
‘zu Baseline * Interaktionstest: p=0,32 °Interaktionstest: p=0,52 **Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa							

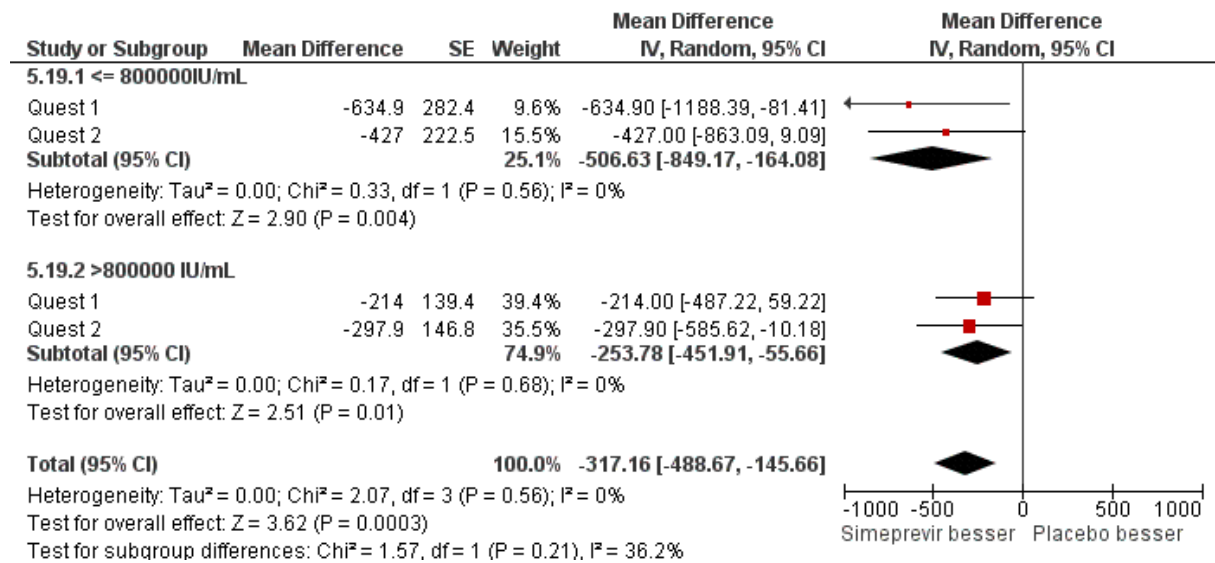


Abbildung 81: Meta-Analyse WPAI stratifiziert nach Viruslast aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-76: Ergebnisse für WPAI stratifiziert nach Genotyp aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N ^c	Mittelwert (SE)		N ^c	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Studie mit Relapsern							
PROMISE*							
AUC zu Woche 72							
1a	105	1,869,9	138,3	50	2,224,1	183,3	-354,2 (196,9) [-741,0;32,6]
1b	141	1,810,0	106,5	79	2683,3	136,6	-873,4 (153,7) [-1175,2;-571,5]
Studie mit Non-Respondern							
ATTAIN°							
AUC zu Woche 60							
1a	162	1888,3	102,6	163	1981,8	103,9	-93,6 (146,0) [-380,7;193,5]
1b	213	1613,6	86,2	219	1762,2	84,9	-148,6 (121,0) [-386,4;89,3]

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N ^c	Mittelwert (SE)		N ^c	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95 %-KI]
Studie mit therapienaive Patienten							
QUEST-1							
AUC zu Woche 72							
1a	144	1967,4	115,5	73	1961,4	152,7	6,0 (177,6) [-342,8;354,8]
1b	115	1308,0	106,3	55	1994,2	146,5	-686,2 (165,0) [-1010,3;-362,1]
QUEST-2							
AUC zu Woche 72							
1a	105	1880,1	133,8	55	2214,3	173,8	-334,2 (201,4) [-730,1;61,6]
1b	150	1623,4	99,7	74	1943,9	134,9	-320,5 (155,6) [-626,1;-14,9]
‘zu Baseline * Interaktionstest: p=0,04 °Interaktionstest: p=0,77 **Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa							

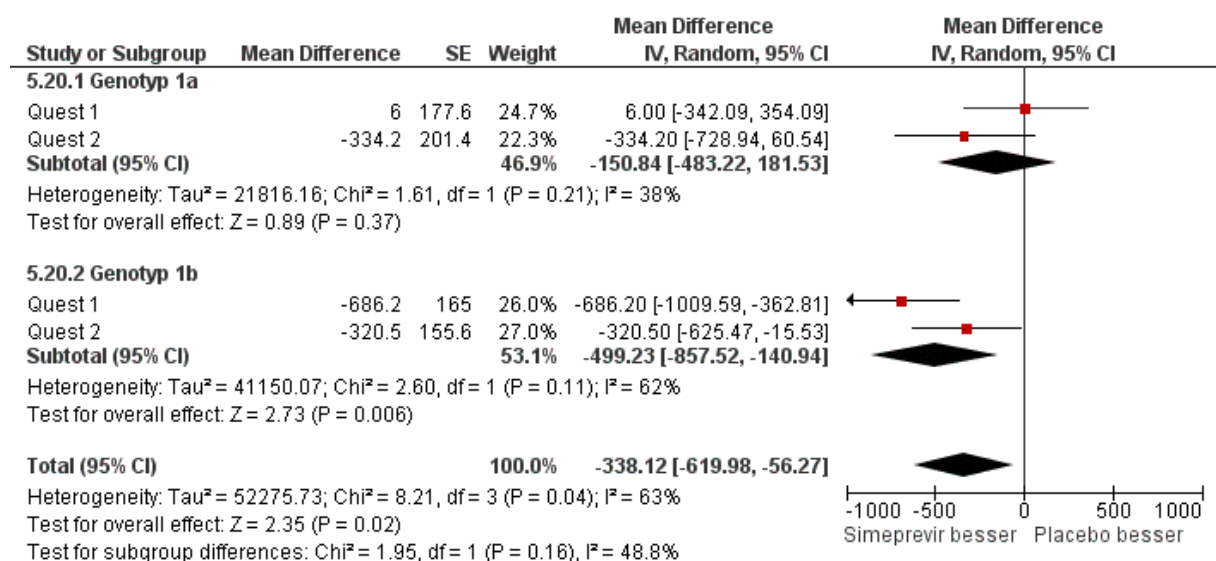


Abbildung 82: Meta-Analyse WPAI stratifiziert nach Genotyp aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-77: Ergebnisse für WPAI stratifiziert nach Q80K aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N‘	Mittelwert (SE)		N‘	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Studie mit Relapsern							
PROMISE*							
AUC zu Woche 72							
ja	27	2028,4	281,3	18	2043,3	349,6	-15,0 (376,4) [-757,9;728,0]
nein	216	1,815,6	89,4	111	2,568,3	116,3	-752,7 (128,7) [-1005,2;-500,1]
Studie mit Non-Respondern							
ATTAIN°							
AUC zu Woche 60							
ja	37	1769,5	209,1	28	2403,8	234,1	-634,2 (313,8) [-1259,5;-9,0]
nein	332	1731,1	70,3	348	1814,5	69,1	-83,3 (98,6) [-276,9;110,3]
Studien mit therapienaiven Patienten							
QUEST-1							
AUC zu Woche 72							
ja	59	2088,4	177,9	30	1808,4	234,2	280,0 (271,0) [-253,8; 813,7]
nein	198	1557,4	90,4	97	2014,6	122,6	-457,2 (140,0) [-732,0;-182,4]
QUEST-2							
AUC zu Woche 72							
ja	26	2012,1	307,9	14	2239,2	385,6	-227,1 (438,7) [-1095,7;641,4]
nein	227	1699,7	82,7	112	2028,3	112,1	-328,6 (129,4) [-582,5;-74,7]
‘zu Baseline * Interaktionstest: p=0,06 °Interaktionstest: p=0,09							
**Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa							

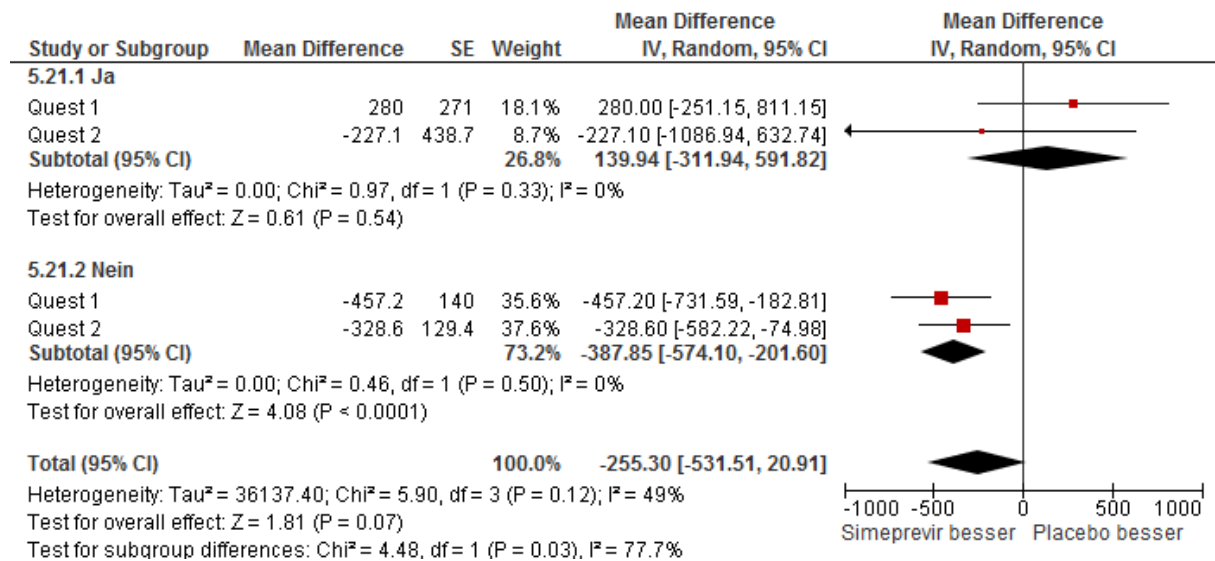


Abbildung 83: Meta-Analyse WPAI stratifiziert nach Q80K aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-78: Ergebnisse für WPAI stratifiziert nach Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N‘	Mittelwert (SE)		N‘	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95 %-KI]
Studie mit Relapsen							
PROMISE*							
AUC zu Woche 72							
Australien	9	1605,4	345,7	6	1934,8	399,1	-329,4 (499,0) [-1343,3;684,4]
Österreich	11	1742,3	380,2	8	2489,3	419,3	-747,0 (454,4) [-1651,2;157,2]
Belgien	12	2648,3	454,6	3	3086,4	787,5	-438,1 (800,6) [-2044,0;1167,7]
Kanada	6	3178,6	615,2	8	2034,4	579,5	1144,1 (656,9) [-176,7;2464,9]
Deutschland	24	2015,7	290,0	16	3262,5	343,6	-1246,8 (395,7) [-2030,4;-463,3]
Spanien	13	1807,8	335,5	8	3807,9	422,9	-2000,1 (501,9) [-3006,0;-994,3]
Frankreich	22	2402,1	272,1	6	3486,9	538,5	-1084,8 (568,2) [-2212,2;42,7]
UK	18	2852,0	358,0	10	2696,3	440,1	155,7 (474,6) [-786,4;1097,8]
Italien	13	1656,9	339,7	6	2887,8	481,7	-1230,9 (556,9) [-2350,8;-111,1]
Neuseeland	14	1206,5	395,4	3	2212,4	669,8	-1005,9 (673,7) [-2352,6;340,8]
Polen	41	1388,7	175,5	18	2161,0	235,3	-772,3 (248,4) [-1261,5;-283,0]
Puerto Rico	1	-	-	-	-	-	-
Russland	21	1398,5	180,7	15	1243,2	208,5	155,3 (255,8) [-352,3;663,0]

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N'	Mittelwert (SE)		N'	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
USA	41	1485,3	200,5	22	2336,9	265,4	-851,6 (299,9) [-1443,0;-260,2]
Studie mit Non-Respondern							
ATTAIN°							
AUC zu Woche 60							
Argentinien	16	1684,4	278,7	8	2170,0	377,4	-485,6 (469,1) [-1452,0;480,8]
Australien	6	2177,0	393,4	9	1835,6	317,1	341,4 (505,3) [-716,5;1399,3]
Österreich	8	2985,6	325,0	9	2590,1	322,5	395,5 (457,8) [-587,8;1378,8]
Belgien	5	3189,3	576,1	4	3120,0	715,8	69,3 (918,8) [-2033,0;2171,7]
Bulgarien	16	1795,7	334,8	16	1670,8	339,0	124,9 (476,5) [-845,4;1095,3]
Brasilien	20	1759,8	289,6	26	1132,7	257,3	627,1 (387,3) [-152,5;1406,7]
Kanada	7	1746,1	550,0	9	2173,6	543,0	-427,5 (772,9) [-2088,3;1233,3]
Schweiz	5	3069,1	650,3	2	--	--	--
Tschechien	14	1613,8	349,3	25	1342,0	258,9	271,8 (434,8) [-606,6;1150,1]
Deutschland	20	2400,0	298,1	16	2548,3	347,5	-148,3 (457,9) [-1077,3;780,6]
Dänemark	2	2287,0	1003,0	-	--	--	--
Spanien	23	1394,8	260,6	17	1985,7	306,9	-590,9 (402,6) [-1403,7;221,9]
Frankreich	5	2839,8	531,3	10	2371,5	366,2	468,2 (645,3) [-920,0;1856,5]
Großbritannien	8	1678,5	504,7	13	1422,6	396,2	255,9 (641,6) [-1075,0;1586,8]
Griechenland	6	1129,0	605,8	9	2114,1	493,5	-985,1 (781,3) [-2679,0;708,9]
Ungarn	15	1200,8	316,9	14	1642,2	325,6	-441,4 (454,4) [-1369,0;486,2]
Israel	14	911,7	368,0	13	1515,7	382,7	-604,0 (530,9) [-1690,8;482,8]
Italien	25	1381,4	215,5	24	1762,4	223,6	-381,0 (310,5) [-1004,0;241,9]
Norwegen	5	2446,5	787,9	5	3080,4	821,6	-633,9 (1138,4) [-3192,6;1924,8]
Polen	46	1335,9	154,6	45	1706,9	155,1	-371,0 (219,0) [-805,8;63,8]
Portugal	10	2233,1	351,1	9	1603,6	357,9	629,5 (501,3) [-418,4;1677,3]
Rumänien	39	1646,4	172,4	43	1876,9	162,9	-230,5 (237,2) [-701,4;240,4]
Schweden	15	1924,6	379,1	11	2455,1	439,0	-530,5 (580,0) [-1721,5;660,5]
USA	49	1908,7	204,8	47	2036,0	208,9	-127,3 (292,5) [-707,6;453,0]
Studien mit therapienaiven Patienten							
QUEST-1							
AUC zu Woche 72							
Australien	20	1653,8	258,2	14	2158,6	304,0	-504,8 (372,5) [-1245,0;235,4]
Kanada	19	2256,8	289,4	12	1652,8	358,0	604,0 (444,4) [-281,8;1489,9]

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N [†]	Mittelwert (SE)		N [†]	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Deutschland	7	2315,8	521,0	3	2754,4	810,1	-438,6 (893,9) [-2279,8;1402,6]
Spanien	5	990,5	573,0	2	2406,5	730,7	-1416,0 (705,9) [-2863,1;31,1]
UK	31	2294,6	242,3	8	2613,3	434,1	-318,7 (484,1) [-1281,0;643,5]
Italien	8	1037,6	459,3	4	2250,6	599,3	-1212,9 (714,8) [-2673,8;248,0]
Mexiko	13	1181,4	265,2	8	1165,2	321,9	16,2 (371,2) [-725,5;757,8]
Neuseeland	15	1540,1	360,9	3	2272,0	701,4	-731,9 (725,8) [-2184,2;720,3]
Puerto Rico	2	552,3	595,1	2	-	-	-
Rumänien	7	2321,5	480,4	3	1294,3	632,2	1027,2 (650,7) [-286,5;2341,0]
Russland	36	919,9	160,7	17	1720,1	217,8	-800,2 (245,9) [-1285,7;-314,7]
Ukraine	18	942,1	220,9	13	1385,2	247,6	-443,1 (278,5) [-994,9;108,6]
USA	78	1935,2	170,2	39	2168,2	229,8	-233,1 (261,0) [-746,4;280,3]
QUEST-2							
AUC zu Woche 72							
Argentinien	17	787,8	210,3	5	1586,1	343,6	-798,3 (398,3) [-1603,5;6,9]
Österreich	13	2117,8	402,1	9	2429,6	458,1	-311,8 (510,3) [-1329,9;706,4]
Belgien	20	2109,5	227,4	5	2538,3	440,6	-428,8 (487,1) [-1405,7;548,1]
Bulgarien	10	1388,2	360,4	7	2478,4	423,5	-1090,2 (529,8) [-2158,2;-22,2]
Brasilien	24	1385,8	267,2	12	1808,2	335,0	-422,4 (370,2) [-1154,6;309,7]
Deutschland	26	2178,6	252,0	17	1743,5	295,5	435,1 (379,8) [-319,7;1189,9];
Spanien	8	1637,1	378,9	8	2211,9	391,1	-574,8 (512,7) [-1616,1;466,5]
Frankreich	17	2111,1	285,2	7	3190,1	455,1	-1079,0 (511,7) [-2103,6;-54,3]
Niederlande	4	2811,1	861,2	3	2565,2	968,8	245,9 (1174,0) [-2280,5;2772,4]
Polen	45	1111,4	132,6	20	1553,4	194,6	-442,0 (231,5) [-899,5;15,5]
Portugal	9	1401,6	382,8	8	1994,2	409,9	-592,6 (492,3) [-1580,9;395,7]
Slowakei	4	1918,3	574,6	1	-	-	-
Türkei	5	3235,6	513,9	2	3271,0	786,2	-35,4 (908,8) [-2032,9;1962,1]
USA	53	2038,4	205,1	25	2023,6	278,4	14,7 (310) [-595,9;625,4]
[†] zu Baseline * Interaktionstest: p=0,001 °Interaktionstest: p=0,60 **Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa							

Tabelle 4-79: Ergebnisse für EQ5D stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N´	Mittelwert (SE)		N´	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Studie mit Relapsern							
PROMISE*							
AUC zu Woche 72							
Alter ≤ 45 Jahre:	76	62,4	0,9	34	62,0	1,3	0,4 (1,4) [-2,4;3,2]
Alter 45-65	165	57,7	0,8	95	54,5	1,1	3,2 (1,2) [0,9;5,5]
Alter > 65 Jahre:	7	58,3	3,6	3	-	-	-
ATTAIN°							
AUC zu Woche 60							
Alter ≤ 45 Jahre:	119	51,0	0,8	112	49,6	0,8	1,3 (1,1) [-0,8;3,5]
Alter 45-65	248	46,6	0,7	255	46,3	0,7	0,3 (1,0) [-1,7;2,3]
Alter > 65 Jahre:	8	48,9	2,7	15	46,6	1,9	2,3 (3,3) [-4,5;9,1]
Studien mit therapienaiven Patienten							
QUEST-1							
AUC zu Woche 72							
Alter ≤ 45 Jahre:	114	60,7	1,1	52	60,3	1,4	0,4 (1,5) [-2,5;3,4]
Alter 45-65	141	57,6	0,9	76	54,5	1,1	3,1 (1,3) [0,5;5,6]
Alter > 65 Jahre:	6	65,6	1,3	1	-	-	-
QUEST-2							
AUC zu Woche 72							
Alter ≤ 45 Jahre:	120	62,4	0,8	57	59,4	1,1	3,0 (1,2) [0,5;5,4]
Alter 45-65	128	56,9	0,9	69	57,3	1,2	-0,5 (1,3) [-3,1;2,1]
Alter > 65 Jahre:	5	66,9	2,2	4	56,4	2,5	10,6 (3,2) [3,8;17,4]
´zu Baseline * Interaktionstest: p=0,13 °Interaktionstest: p=0,72 **Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa							

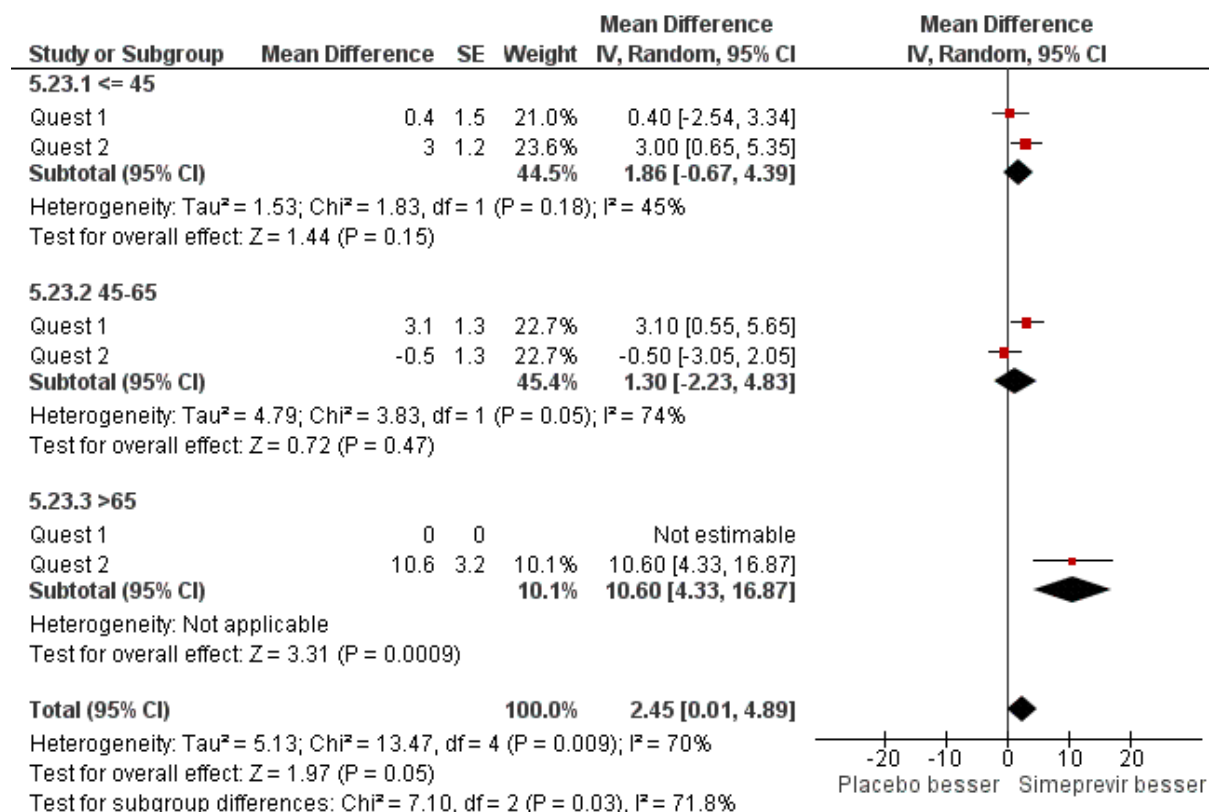


Abbildung 85: Meta-Analyse EQ-5D stratifiziert nach Alter aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-80: Ergebnisse für EQ5D stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N´	Mittelwert (SE)		N´	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Studie mit Relapsern							
PROMISE*							
AUC zu Woche 72							
Männlich	175	60,4	0,8	78	59,4	1,1	1,0 (1,1) [-1,2;3,3]
Weiblich	73	56,4	1,1	54	52,6	1,3	3,9 (1,6) [0,7;7,0]
ATTAIN°							
AUC zu Woche 60							
Männlich	242	49,3	0,6	222	48,4	0,7	0,8 (0,9) [-1,0;2,6]
Weiblich	133	45,7	1,0	160	45,6	0,9	0,1 (1,3) [-2,5;2,7]

Studie Gruppe	Simeprevir**		Placebo / Telaprevir**		Behandlungsunterschied		
	N´	Mittelwert (SE)	N´	Mittelwert (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI]		
Studien mit therapienaiven Patienten							
QUEST-1							
AUC zu Woche 72							
Männlich	147	60,7	0,9	74	57,4	1,2	3,3 (1,3) [0,8;5,9]
Weiblich	114	57,0	1,0	56	56,5	1,3	0,6 (1,5) [-2,4;3,5]
QUEST-2							
AUC zu Woche 72							
Männlich	136	62,4	0,8	74	58,5	1,0	3,9 (1,2) [1,6;6,2]
Weiblich	117	56,4	0,9	56	58,0	1,2	-1,6 (1,4) [-4,4;1,2]
‘zu Baseline * Interaktionstest: p=0,14 °Interaktionstest: p=0,66 **Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa							

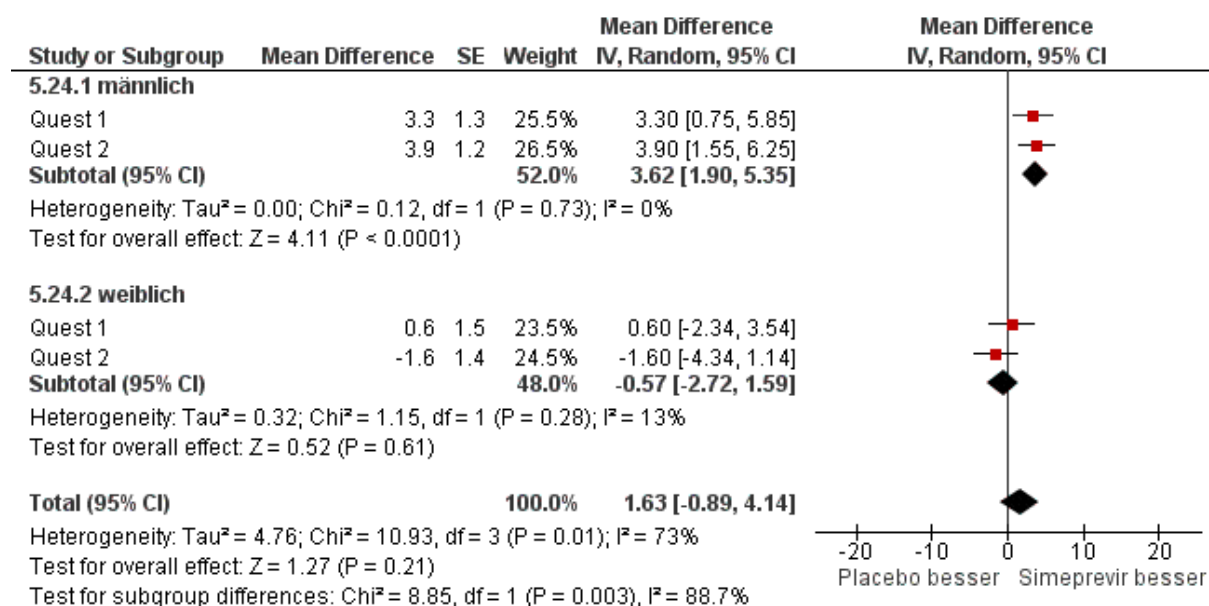


Abbildung 86: Meta-Analyse EQ-5D stratifiziert nach Geschlecht aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-81: Ergebnisse für EQ5D stratifiziert nach Metavir Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N [‘]	Mittelwert (SE)		N [‘]	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Studien mit Relapsern							
PROMISE*							
AUC zu Woche 72							
F0-F2	159	59,1	0,8	97	57,6	1,0	1,5 (1,1) [-0,6;3,7]
F3-F4	79	58,6	1,2	34	53,6	1,7	5,0 (1,9) [1,3;8,8]
ATTAIN°							
AUC zu Woche 60							
F0-F2	172	49,0	0,7	182	48,3	0,7	0,7 (1,0) [-1,3;2,8]
F3-F4	135	46,2	0,9	148	47,7	0,9	-1,4 (1,3) [-4,0;1,2]
Studien mit therapienaiven Patienten							
QUEST-1							
AUC zu Woche 72							
F0-F2	179	59,9	0,8	89	57,7	1,0	2,2 (1,2) [-0,1;4,5]
F3-F4	76	57,3	1,3	40	55,7	1,7	1,6 (1,9) [-2,0;5,3]
QUEST-2							
AUC zu Woche 72							
F0-F2	192	60,7	0,6	100	58,9	0,9	1,8 (1,0) [-0,2;3,7]
F3-F4	52	55,4	1,6	30	55,7	1,9	-0,3 (2,2) [-4,6;4,0]
‘zu Baseline * Interaktionstest: p=0,11 °Interaktionstest: p=0,20 **Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa							

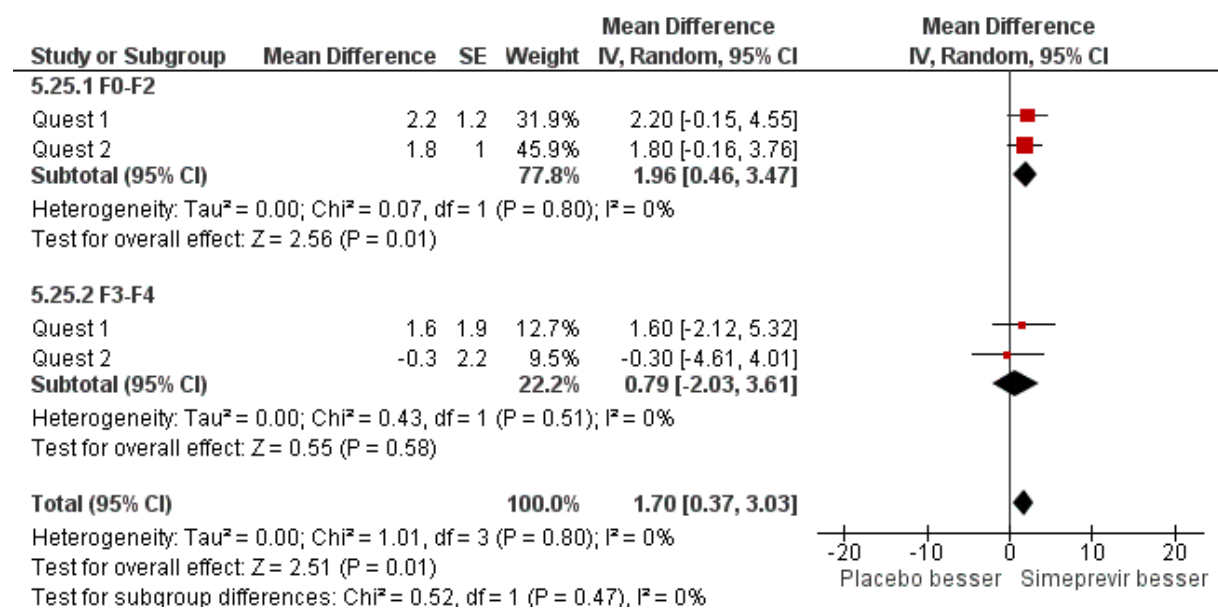


Abbildung 87: Meta-Analyse EQ-5D stratifiziert nach Metavir aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-82: Ergebnisse für EQ5D stratifiziert nach Viruslast aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N‘	Mittelwert (SE)		N‘	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Studie mit Relapsern							
PROMISE*							
AUC zu Woche 72							
≤800.000	39	60,0	1,6	23	57,3	2,1	2,8 (2,3) [-1,7;7,3]
>800.000	209	59,0	0,7	109	56,4	0,9	2,6 (1,0) [0,5;4,6]
Studie mit Non-Respondern							
ATTAIN°							
AUC zu Woche 60							
≤800.000	43	47,9	1,6	50	47,6	1,4	0,3 (2,1) [-3,9;4,5]
>800.000	332	48,0	0,6	332	47,2	0,6	0,8 (0,8) [-0,9;2,4]
Studien mit therapienaiven Patienten							
QUEST-1							
AUC zu Woche 72							
≤800.000	44	56,6	1,8	33	54,9	2,0	1,7 (2,4) [-3,0;6,4]
>800.000	217	59,6	0,7	96	57,8	1,0	1,8 (1,1) [-0,3;3,9]
QUEST-2							
AUC zu Woche 72							
≤800.000	57	59,9	1,3	35	59,0	1,6	0,9 (1,8) [-2,5;4,4]
>800.000	196	59,6	0,7	95	58,0	0,9	1,6 (1,0) [-0,5;3,6]
‘zu Baseline * Interaktionstest: p=0,94 °Interaktionstest: p=0,82 **Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa							

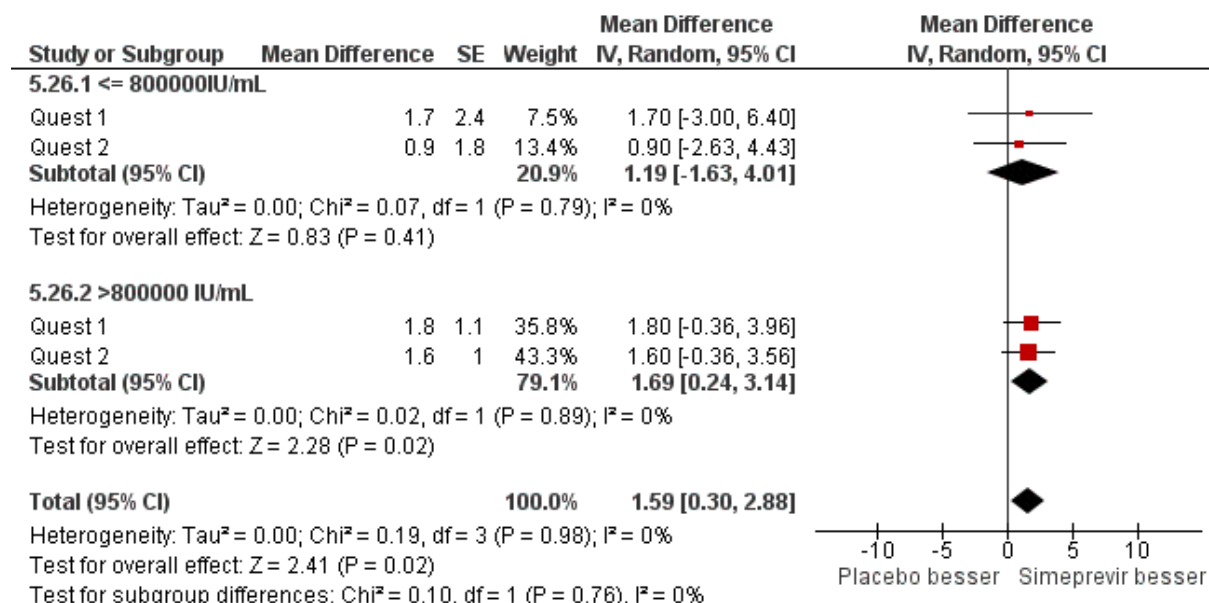


Abbildung 88: Meta-Analyse EQ-5D stratifiziert nach Viruslast aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-83: Ergebnisse für E5QD stratifiziert nach Genotyp aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N ^c	Mittelwert (SE)		N ^c	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Studie mit Relapsern							
PROMISE*							
AUC zu Woche 72							
1a	108	57,6	1,1	53	57,9	1,5	-0,3 (1,6) [-3,4;2,8]
1b	140	60,2	0,8	79	55,8	1,0	4,4 (1,2) [2,1;6,7]
Studie mit Non-Respondern							
ATTAIN°							
AUC zu Woche 60							
1a	162	46,1	0,9	163	45,4	0,9	0,7 (1,2) [-1,7;3,2]
1b	213	49,5	0,7	219	48,6	0,7	0,8 (1,0) [-1,1;2,7]

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N‘	Mittelwert (SE)		N‘	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Studien mit therapienaiven Patienten							
QUEST-1							
AUC zu Woche 72							
1a	146	55,9	1,0	74	56,0	1,3	-0,1 (1,5) [-3,0;2,8]
1b	115	62,9	0,8	55	58,3	1,0	4,6 (1,2) [2,3;6,8]
QUEST-2							
AUC zu Woche 72							
1a	104	58,0	1,1	56	56,5	1,4	1,5 (1,5) [-1,5;4,6]
1b	149	60,8	0,7	74	59,5	0,9	1,3 (1,1) [-0,9;3,4]
‘zu Baseline * Interaktionstest: p=0,02 °Interaktionstest: p=0,95 **Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa							

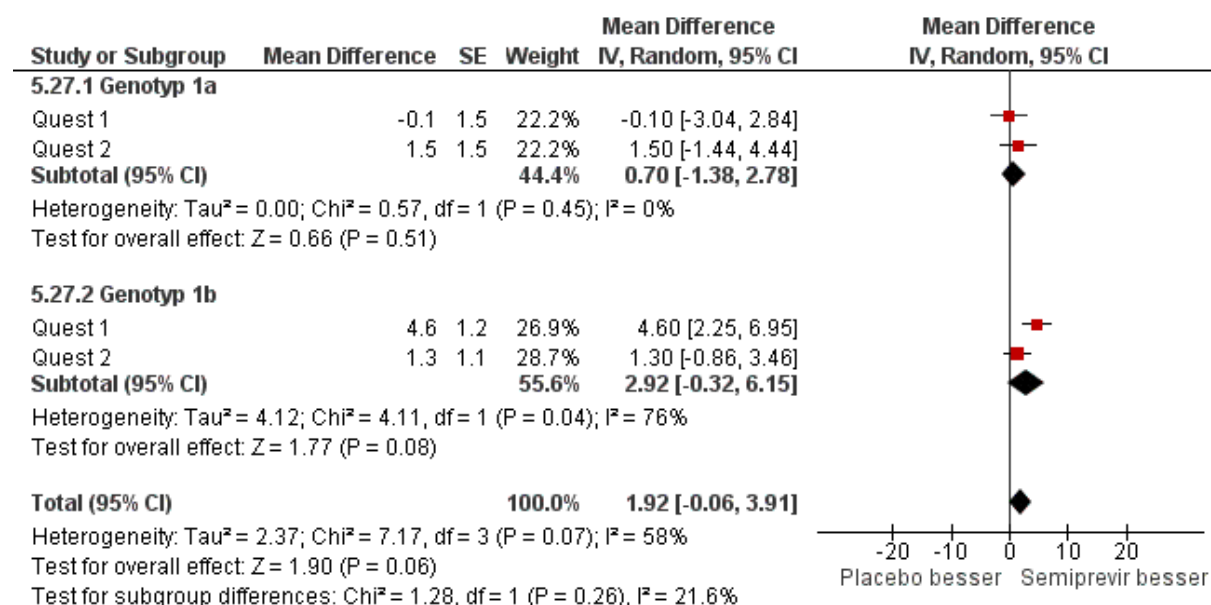


Abbildung 89: Meta-Analyse EQ-5D stratifiziert nach Genotyp aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-84: Ergebnisse für EQ5D stratifiziert nach Q80K aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N‘	Mittelwert (SE)		N‘	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Studie mit Relapsern							
PROMISE*							
AUC zu Woche 72							
ja	29	56,9	2,5	19	56,7	3,0	0,2 (3,3) [-6,3;6,7]
nein	216	59,4	0,7	113	56,5	0,9	2,9 (1,0) [1,0;4,8]
Studie mit Non-Respondern							
ATTAIN°							
AUC zu Woche 60							
ja	37	46,1	2,1	28	39,3	2,4	6,9 (3,2) [0,5;13,2]
nein	332	48,1	0,6	348	47,9	0,6	0,2 (0,8) [-1,3;1,8]
Studien mit therapienaiven Patienten							
QUEST-1							
AUC zu Woche 72							
ja	60	54,1	1,6	30	57,1	2,0	-2,9 (2,4) [-7,6;1,7]
nein	199	60,5	0,7	98	57,1	1,0	3,4 (1,1) [1,4;5,5]
QUEST-2							
AUC zu Woche 72							
ja	26	54,7	2,6	14	57,3	3,3	-2,6 (3,6) [-9,7;4,6]
nein	225	60,2	0,6	112	58,3	0,8	1,9 (0,9) [0,1;3,7]
‘zu Baseline * Interaktionstest: p=0,43 °Interaktionstest: p=0,04 **Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa							

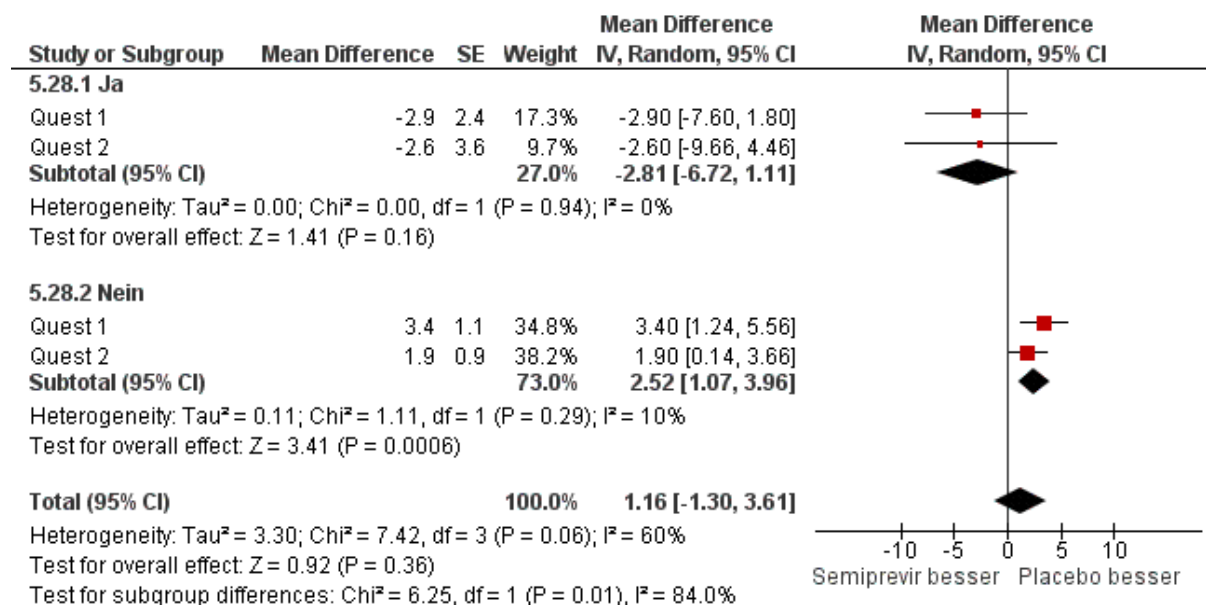


Abbildung 90: Meta-Analyse EQ-5D stratifiziert nach Q80K aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-85: Ergebnisse für EQ5D stratifiziert nach Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N ^c	Mittelwert (SE)		N ^c	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Studie mit Relapsern							
PROMISE							
AUC zu Woche 72							
Australien	9	65,1	2,3	7	63,0	2,6	2,2 (3,1) [-4,1;8,4]
Österreich	11	62,0	2,4	8	55,2	2,7	6,8 (3,4) [-0,1;13,7]
Belgien	12	53,7	2,9	3	52,4	5,4	1,3 (5,7) [-10,1;12,7]
Kanada	6	51,7	5,4	8	50,7	5,2	1,0 (5,6) [-10,3;12,3]
Deutschland	25	58,7	2,2	16	55,5	2,6	3,2 (3,0) [-2,8;9,2]
Spanien	13	61,3	2,3	8	46,0	3,0	15,3 (3,7) [7,8;22,8]
Frankreich	24	56,8	1,5	6	49,0	3,5	7,9 (3,8) [0,3;15,5]
UK	18	48,9	3,0	10	54,8	3,8	-5,9 (4,2) [-14,3;2,6]
Italien	13	52,1	2,8	6	47,2	4,0	4,9 (4,6) [-4,3;14,1]
Neuseeland	14	64,7	2,7	3	71,2	4,3	-6,5 (4,2) [-14,9;1,9]
Polen	40	63,2	1,1	18	60,3	1,5	2,9 (1,6) [-0,1;6,0]
Puerto Rico	1	--	--	--	--	--	--

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N°	Mittelwert (SE)		N°	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Russland	21	64,8	1,4	15	64,4	1,7	0,4 (2,0) [-3,5;4,3]
USA	41	59,8	1,5	24	58,4	1,9	1,4 (2,1) [-2,7;5,6]
Studie mit Non-Respondern							
ATTAIN°							
AUC zu Woche 60							
Argentinien	16	45,2	3,0	8	45,1	4,1	0,1 (5,1) [-10,4;10,6]
Australien	6	45,7	3,7	9	46,6	3,1	-0,9 (4,8) [-11,1;9,4]
Österreich	8	42,0	3,5	9	44,1	3,2	-2,1 (4,7) [-12,0;7,8]
Belgien	5	44,8	5,1	4	45,6	6,2	-0,8 (8,0) [-19,2;17,6]
Bulgarien	16	47,8	2,1	16	45,5	2,1	2,3 (3,0) [-3,8;8,3]
Brasilien	20	47,8	2,3	26	48,8	2,0	-3,7 (3,1) [-9,8;2,5]
Kanada	7	50,4	3,2	9	43,5	3,1	6,9 (4,5) [-2,7;16,5]
Schweiz	5	44,7	2,9	2	--	--	--
Tschechien	14	52,8	2,0	25	52,8	1,5	0,0 (2,5) [-5,1;5,1]
Deutschland	20	41,7	3,0	16	43,5	3,6	-1,8 (4,7) [-11,3;7,7]
Dänemark	2	44,1	5,6	-	--	--	--
Spanien	23	50,8	1,4	17	45,7	1,7	5,1 (2,2) [0,7;9,5]
Frankreich	5	41,2	3,2	10	48,8	2,3	-7,6 (4,0) [-16,0;0,8]
Großbritannien	8	48,2	5,3	13	45,6	4,2	2,6 (6,8) [-11,5;16,7]
Griechenland	6	48,9	6,5	9	42,9	5,3	6,1 (8,4) [-12,1;24,2]
Ungarn	15	52,8	2,0	14	49,0	2,1	3,8 (2,9) [-2,1;9,7]
Israel	14	53,5	2,4	13	50,1	2,5	3,3 (3,5) [-3,8;10,5]
Italien	25	48,9	1,4	24	48,9	1,5	-0,0 (2,0) [-4,1;4,0]
Norwegen	5	43,3	6,9	5	30,7	7,3	12,6 (10,0) [-10,2;35,4]
Polen	46	52,0	1,3	45	47,4	1,3	4,6 (1,8) [1,1;8,2]
Portugal	10	45,9	2,8	9	46,5	2,9	-0,6 (4,0) [-9,0;7,9]
Rumänien	39	51,9	1,3	43	52,7	1,2	-0,8 (1,8) [-4,3;2,7]
Schweden	15	46,6	3,2	11	42,0	3,7	4,6 (4,9) [-5,5;14,7]
USA	49	42,6	2,0	47	44,5	2,0	-1,9 (2,8) [-7,5;3,6]

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N ^c	Mittelwert (SE)		N ^c	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Studien mit therapienaiven Patienten							
QUEST-1							
AUC zu Woche 72							
Australien	21	59,3	1,9	14	58,6	2,2	0,7 (2,7) [-4,8;6,1]
Kanada	19	56,0	1,8	12	58,7	2,2	-2,7 (2,7) [-8,0;2,7]
Deutschland	7	60,1	2,2	3	56,0	3,6	4,2 (4,1) [-4,4;12,8]
Spanien	5	59,8	6,5	2	56,0	8,7	3,8 (8,6) [-13,8;21,4]
UK	32	54,0	2,5	9	45,0	3,9	9,0 (4,1) [0,8;17,1]
Italien	8	62,3	2,8	5	55,1	3,6	7,2 (4,5) [-2,2;16,5]
Mexiko	13	63,9	2,1	8	60,8	2,5	3,1 (3,0) [-3,1;9,2]
Neuseeland	15	62,6	2,7	3	62,9	5,5	-0,3 (5,9) [-12,3;11,7]
Puerto Rico	2	53,8	1,6	2	--	--	--
Rumänien	7	64,3	2,0	3	60,9	2,9	3,4 (3,4) [-3,5;10,4]
Russland	36	66,3	1,1	16	60,4	1,5	5,9 (1,7) [2,6;9,3]
Ukraine	17	65,8	1,3	13	66,2	1,5	-0,3 (1,8) [-3,9;3,2]
USA	79	54,5	1,5	39	53,2	2,0	1,3 (2,2) [-3,0;5,6]
QUEST-2							
AUC zu Woche 72							
Argentinien	17	64,5	2,2	6	61,1	3,3	3,4 (3,6) [-3,7;10,6]
Österreich	13	61,4	2,3	8	58,3	2,7	3,1 (3,1) [-3,2;9,4]
Belgien	20	58,5	1,9	6	55,4	3,1	3,1 (3,6) [-4,1;10,3]
Bulgarien	10	58,7	3,2	7	56,8	3,6	1,9 (4,1) [-6,4;10,2]
Brasilien	23	58,1	1,9	13	56,5	2,4	1,6 (2,8) [-3,9;7,2]
Deutschland	26	59,6	1,7	18	60,1	2,0	-0,5 (2,4) [-5,3;4,2]
Spanien	8	65,3	2,7	8	59,8	2,8	5,6 (3,6) [-1,7;12,8]
Frankreich	17	58,4	1,9	7	54,1	3,1	4,3 (3,5) [-2,7;11,3]
Niederlande	4	55,7	5,3	3	58,1	5,9	-2,4 (6,9) [-16,9;12,1]
Polen	45	64,3	1,0	20	62,8	1,4	1,5 (1,6) [-1,6;4,7]
Portugal	9	62,7	2,8	8	62,7	2,9	-0,1 (3,4) [-6,9;6,8]
Slowakei	4	65,2	3,6	1	--	--	--
Türkei	5	48,9	5,3	2	49,2	7,3	-0,3 (7,6) [-16,1;15,4]
USA	52	54,6	1,8	23	54,7	2,4	-0,1 (2,6) [-5,2;5,1]
^c zu Baseline * Interaktionstest: p=0,01 °Interaktionstest: p=0,31 **Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa							

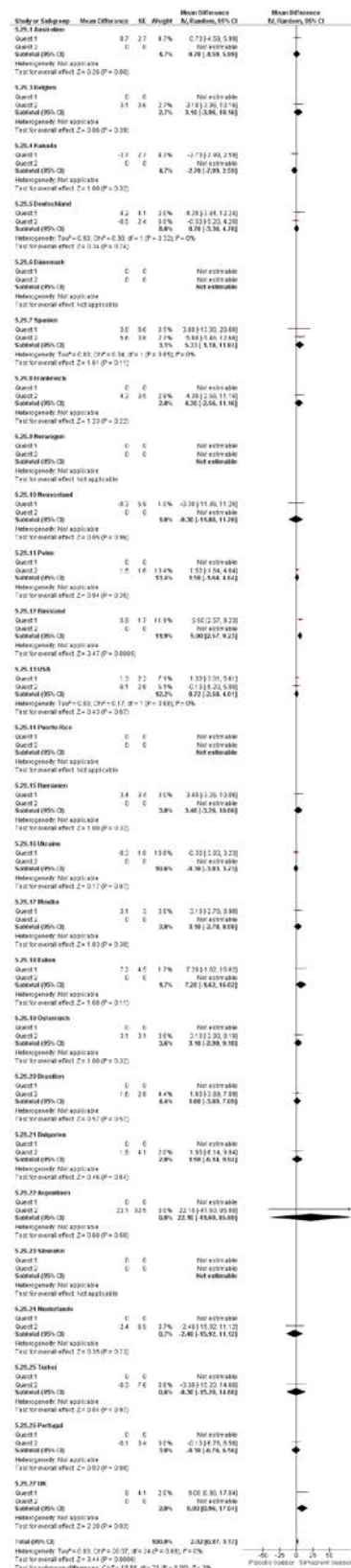


Abbildung 91: Meta-Analyse EQ-5D stratifiziert nach Ländern aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-86: Ergebnisse für EQ5D VAS stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N°	Mittelwert (SE)		N°	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
PROMISE*							
AUC zu Woche 72							
Alter ≤ 45 Jahre:	76	5826,3	94,4	34	5630,9	122,7	195,4 (127,4) [55,0;445,8]
Alter 45-65	164	5426,1	69,8	92	5011,0	89,7	415,1 (101,4) [216,1;614,2]
Alter > 65 Jahre:	9	5440,4	251,6	3	4977,1	499,2	463,3 (547,1) [-654,2;1580,7]
Studie mit Non-Respondern							
ATTAIN°							
AUC zu Woche 60							
Alter ≤ 45 Jahre:	119	4703,7	76,6	112	4501,3	78,5	202,4 (109,6) [-13,5;418,3]
Alter 45-65	248	4328,7	57,3	255	4233,3	57,3	95,5 (81,0) [-63,7;254,6]
Alter > 65 Jahre:	8	4755,6	240,6	15	4252,5	171,7	503,0 (295,5) [-110,4;1116,4]
Studie mit therapienaiven Patienten							
QUEST-1							
AUC zu Woche 72							
Alter ≤ 45 Jahre:	111	5938,3	84,4	53	5580,9	110,0	357,5 (117,8) [126,2;588,7]
Alter 45-65	140	5552,3	66,1	76	5415,4	86,0	137,0 (98,0) [-55,4;329,4]
Alter > 65 Jahre:	6	6283,5	198,2	1	-	-	-
QUEST-2							
AUC zu Woche 72							
Alter ≤ 45 Jahre:	121	5998,4	74,0	57	5690,7	100,1	307,7 (111,7) [88,3;527,1]
Alter 45-65	126	5593,7	77,2	70	5515,1	97,2	78,6 (110,1) [-137,6;294,7]
Alter > 65 Jahre:	5	5714,1	350,1	4	5000,8	383,4	713,3 (440,2) [-193,8;1620,3]
†zu Baseline * Interaktionstest: p=0,39 °Interaktionstest: p=0,35 **Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa							

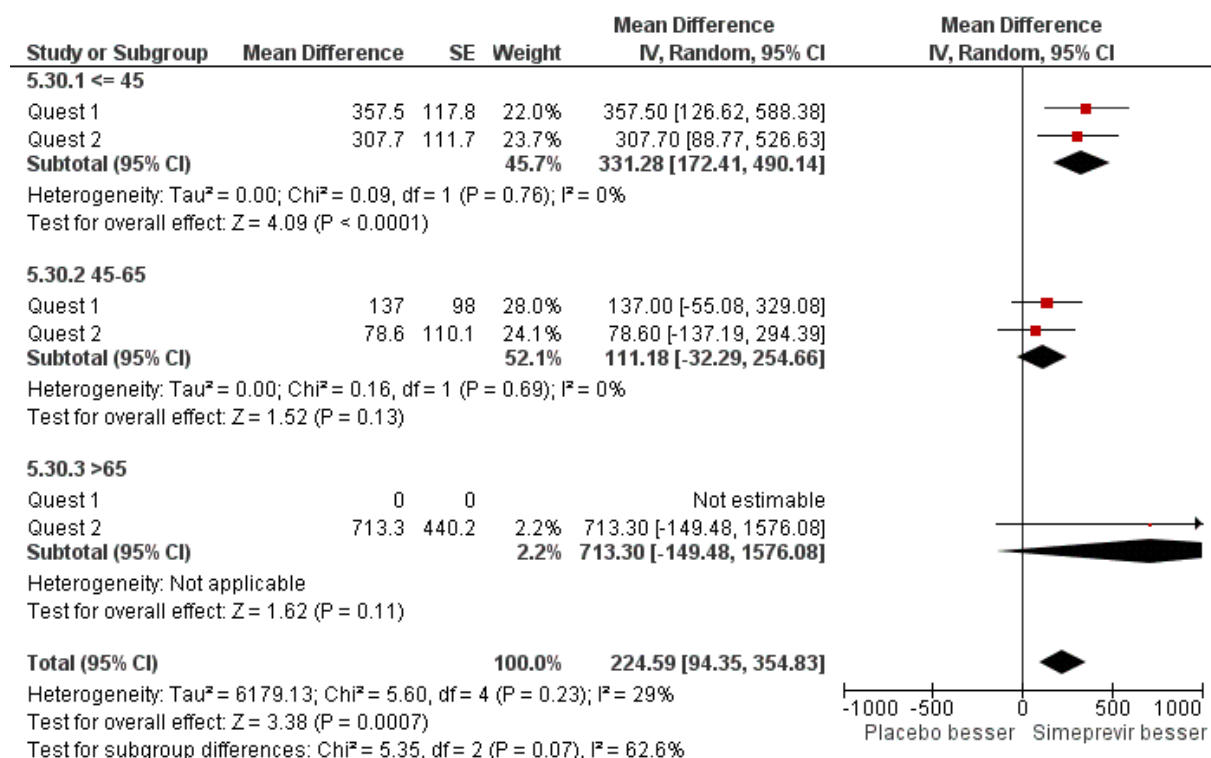


Abbildung 92: Meta-Analyse EQ-5DVAS stratifiziert nach Alter aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-87: Ergebnisse für EQ5D VAS stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N‘	Mittelwert (SE)		N‘	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95 %-KI]
Studie mit Relapsern							
PROMISE							
AUC zu Woche 72							
Männlich	174	5594,1	67,3	77	5338,7	91,7	255,4 (97,7) [63,7;447,1]
Weiblich	75	5437,7	100,6	52	4953,9	119,4	483,8 (141,4) [205,7;761,8]
Studie mit Non-Respondern							
ATTAIN°							
AUC zu Woche 60							
Männlich	242	4474,6	56,4	222	4328,8	58,7	145,8 (81,4) [-14,1;305,7]
Weiblich	133	4418,8	79,1	160	4291,1	73,8	127,8 (108,2) [-85,1;340,6]

Studie Gruppe	Simeprevir**		Placebo / Telaprevir**		Behandlungsunterschied		
	N‘	Mittelwert (SE)	N‘	Mittelwert (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI]		
Studien mit therapienaiven Patienten							
QUEST-1							
AUC zu Woche 72							
Männlich	144	5776,6	69,7	74	5618,0	88,8	158,7 (93,7) [-25,3;342,6]
Weiblich	113	5669,6	78,5	56	5345,0	104,7	324,6 (120,2) [88,4;560,9]
QUEST-2							
AUC zu Woche 72							
Männlich	136	5836,4	69,2	75	5615,1	87,2	221,3 (97,1) [30,6;411,9]
Weiblich	116	5724,3	84,9	56	5535,4	112,9	188,9 (126,5) [-59,7;437,5]
‘zu Baseline * Interaktionstest: p=0,18 °Interaktionstest: p=0,89 **Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa							

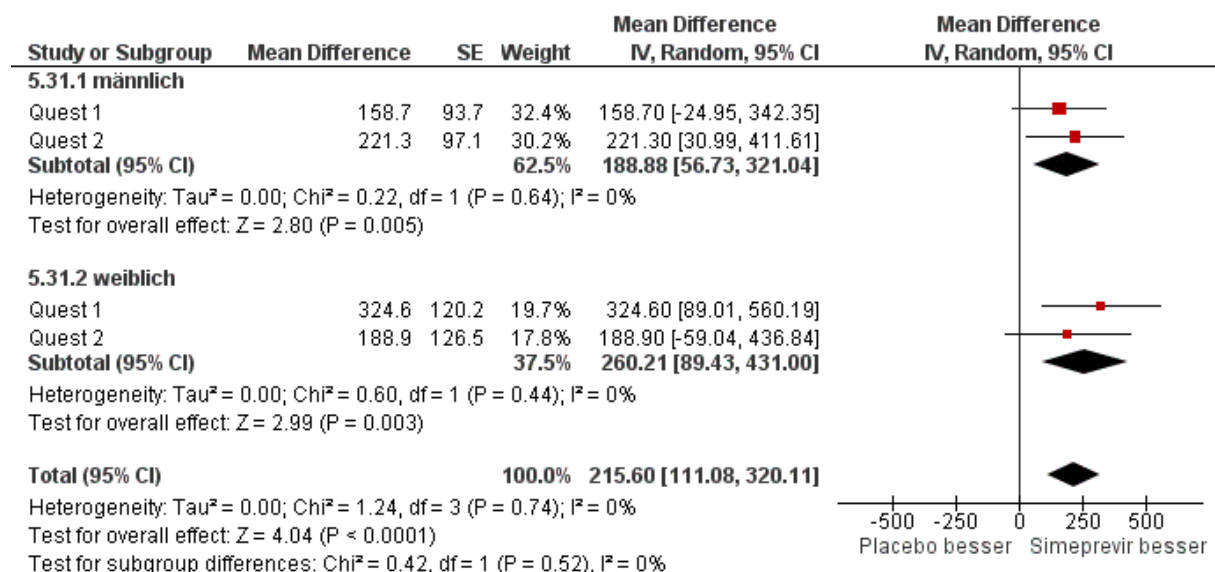


Abbildung 93: Meta-Analyse EQ-5D (VAS) stratifiziert nach Geschlecht aus RCT;
Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-88: Ergebnisse für EQ5D VAS stratifiziert nach Metavir Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N‘	Mittelwert (SE)		N‘	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Studie mit Relapsern							
PROMISE*							
AUC zu Woche 72							
F0-F2	160	5541,7	68,4	96	5233,2	85,5	308,5 (96,4) [119,3;497,8]
F3-F4	80	5483,7	106,5	32	5057,2	148,4	426,5 (159,4) [113,2;739,9]
Studie mit Non-Respondern							
ATTAIN°							
AUC zu Woche 60							
F0-F2	172	4584,2	65,6	182	4412,1	64,1	172,1 (91,6) [-8,1;352,3]
F3-F4	135	4218,1	78,9	148	4309,6	76,7	-91,5 (110,1) [-308,1;125,1]
Studien mit therapienaiven Patienten							
QUEST-1							
AUC zu Woche 72							
F0-F2	176	5791,5	63,5	90	5472,2	81,9	319,3 (90,7) [141,2;497,4]
F3-F4	75	5592,8	96,3	40	5589,4	126,1	3,4 (138,7) [-269,3;276,1]
QUEST-2							
AUC zu Woche 72							
F0-F2	192	5866,4	57,6	99	5658,2	75,1	208,2 (85,3) [40,8;375,6]
F3-F4	51	5540,3	132,0	32	5311,6	159,1	228,7 (177,4) [-120,6; 577,9]
‘zu Baseline * Interaktionstest: p=0,53 °Interaktionstest: p=0,07							
**Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa							

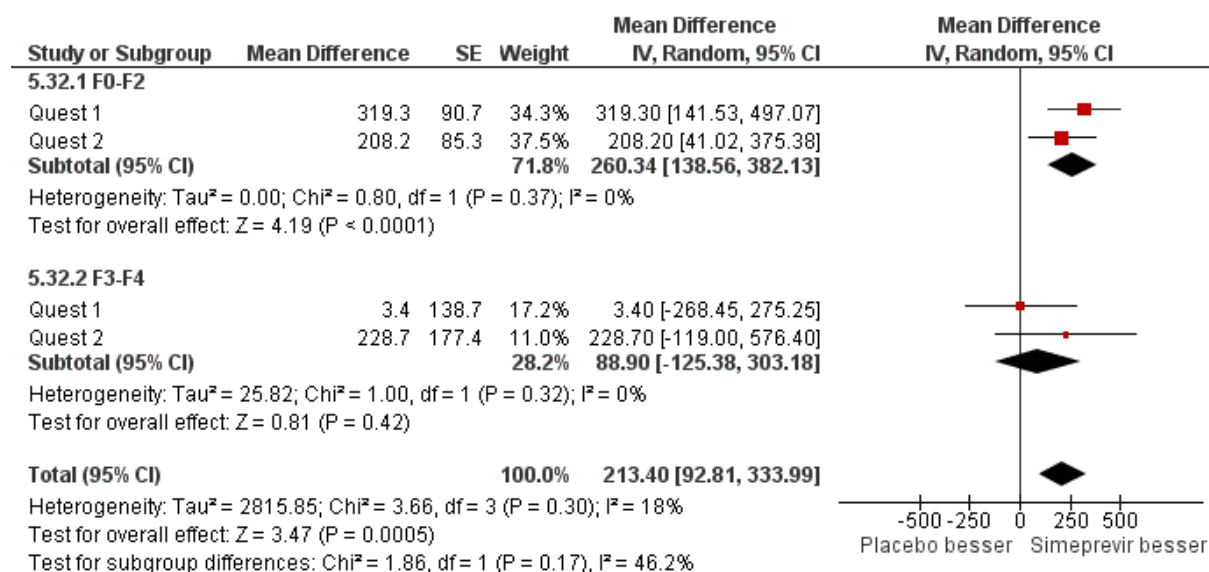


Abbildung 94: Meta-Analyse EQ-5D (VAS) stratifiziert nach Metavir Score aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-89: Ergebnisse für EQ5D VAS stratifiziert nach Viruslast aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N´	Mittelwert (SE)		N´	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Studie mit Relapsern							
PROMISE							
AUC zu Woche 72							
≤800.000	37	5796,1	139,1	22	5294,4	174,1	501,7 (187,7) [131,4;872,0]
>800.000	212	5493,1	61,1	107	5167,6	80,5	325,4 (89,2) [150,4;500,4]
Studie mit Non-Respondern							
ATTAIN°							
AUC zu Woche 60							
≤800.000	43	4508,7	133,9	50	4268,6	125,0	240,2 (183,2) [-123,3;603,6]
>800.000	332	4447,6	49,0	332	4320,1	49,4	127,4 (69,6) [-9,3;264,1]
Studien mit therapienaiven Patienten							
QUEST-1							
AUC zu Woche 72							
≤800.000	46	5703,9	116,1	34	5430,0	130,0	273,9 (150,8) [-23,0;570,8]
>800.000	211	5736,6	58,8	96	5522,0	80,3	214,6 (87,6) [42,6;386,6]

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N‘	Mittelwert (SE)		N‘	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
QUEST-2							
AUC zu Woche 72							
≤800.000	57	5719,3	105,1	35	5512,8	128,9	206,5 (151,1) [-91,0;504,0]
>800.000	195	5805,2	62,6	96	5606,5	82,1	198,7 (90,5) [21,1;376,3]
‘zu Baseline * Interaktionstest: p=0,40 °Interaktionstest: p=0,56 **Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa							

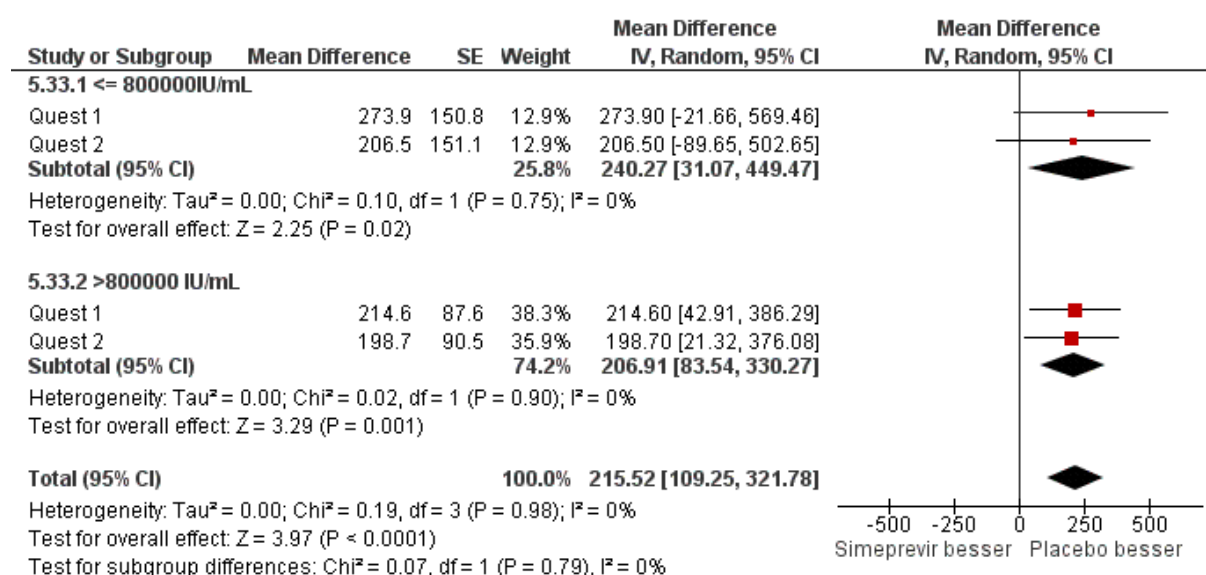


Abbildung 95: Meta-Analyse EQ-5D (VAS) stratifiziert nach Viruslast aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-90: Ergebnisse für E5QD VAS stratifiziert nach Genotyp aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N‘	Mittelwert (SE)		N‘	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Studie mit Relapsern							
PROMISE*							
AUC zu Woche 72							
1a	108	5410,6	93,9	50	5328,7	126,1	81,8 (137,5) [-188,4;352,0]
1b	141	5633,3	68,8	79	5108,9	88,2	524,5 (98,5) [331,0;717,9]

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N [°]	Mittelwert (SE)		N [°]	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95 %-KI]
Studie mit Non-Respondern							
ATTAIN°							
AUC zu Woche 60							
1a	162	4319,5	70,2	163	4171,4	71,1	148,1 (99,9) [-48,4;344,6]
1b	213	4558,1	60,2	219	4415,7	59,5	142,4 (84,7) [-24,0;308,8]
Studie mit therapienaive Patienten							
QUEST-1							
AUC zu Woche 72							
1a	143	5525,7	75,9	74	5549,7	97,1	-24,0 (107,9) [-235,9;187,8]
1b	114	5974,6	67,0	56	5432,1	91,4	542,5 (101,8) [342,4;742,5]
QUEST-2							
AUC zu Woche 72							
1a	103	5642,2	90,6	57	5550,4	115,1	91,8 (129,4) [-162,5;346,1]
1b	149	5885,7	65,9	74	5602,6	86,3	283,2 (96,4) [93,8;472,5]
°zu Baseline * Interaktionstest: p=0,003 °Interaktionstest: p=0,97 **Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa							

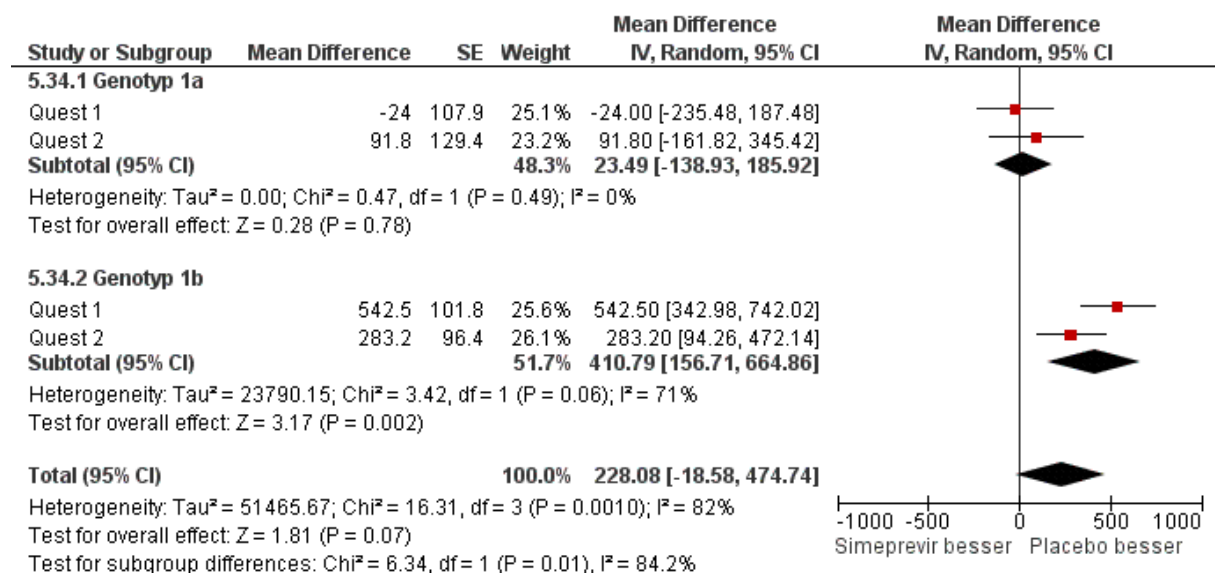


Abbildung 96: Meta-Analyse EQ-5D (VAS) stratifiziert nach Genotyp aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-91: Ergebnisse für EQ-5D (VAS) stratifiziert nach Q80K aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo**			Behandlungsunterschied
	N´	Mittelwert (SE)		N´	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Studie mit Relapsern							
PROMISE*							
AUC zu Woche 72							
ja	29	5489,1	187,1	18	5589,1	227,6	-100,1 (237,5) [-569,0;368,9]
nein	217	5539,8	58,9	111	5135,6	77,3	404,3 (86,0) [235,5;573,1]
Studie mit Non-Respondern							
ATTAIN°							
AUC zu Woche 60							
ja	37	4457,6	166,8	28	3877,6	191,6	580,0 (254,0) [73,2;1086,7]
nein	332	4444,0	48,2	348	4350,6	47,5	93,4 (67,7) [-39,5;226,3]
QUEST-1							
AUC zu Woche 72							
ja	58	5601,6	116,1	30	5686,9	149,4	-85,3 (167,8) [-415,6;244,9]
nein	197	5761,2	58,8	99	5451,0	77,2	310,2 (84,8) [143,7;476,6]
QUEST-2							
AUC zu Woche 72							
ja	25	5619,3	184,7	14	5822,2	234,7	-202,8 (271,8) [-741,4;335,7]
nein	225	5804,6	56,7	113	5566,3	73,9	238,4 (82,2) [77,1;399,7]
´zu Baseline * Interaktionstest: p=0,05 °Interaktionstest: p=0,06 **Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa							

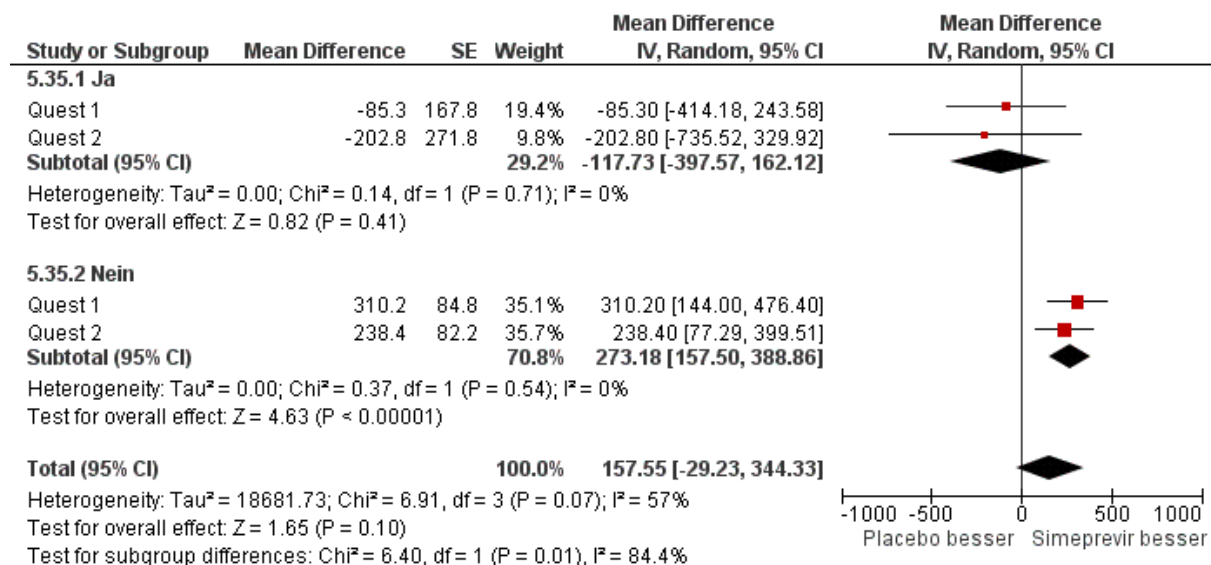


Abbildung 97: Meta-Analyse EQ-5D (VAS) stratifiziert nach Q80K-Polymorphismus aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-92: Ergebnisse für EQ5D VAS stratifiziert nach Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N‘	Mittelwert (SE)		N‘	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Studie mit Relapsern							
PROMISE*							
AUC zu Woche 72							
Australien	8	5459,4	268,9	7	5834,5	292,5	-375,1 (301,5) [-975,8;225,6]
Österreich	11	5679,2	272,4	8	5054,9	304,4	624,3 (348,8) [-72,8;1321,3]
Belgien	12	4941,6	221,4	3	4281,4	440,2	660,2 (473,4) [-299,2;1619,6]
Kanada	6	5172,2	405,0	8	5330,6	383,0	-158,4 (418,5) [-998,0;682,0]
Deutschland	25	5337,4	221,3	16	4767,6	261,2	569,8 (282,9) [10,5;1129,1]
Spanien	14	5387,1	229,7	8	4660,7	287,2	726,4 (331,3) [64,3;1388,4]
Frankreich	24	5223,4	161,4	5	4577,3	352,4	646,1 (379,4) [-109,8;1402,0]
UK	17	4865,7	230,5	10	4550,2	285,3	315,4 (310,0) [-300,4;931,2]
Italien	13	5373,4	206,2	6	4855,5	295,9	517,9 (349,1) [-187,6;1223,4]
Neuseeland	14	5983,9	211,9	3	5504,0	422,1	480,0 (455,0) [-446,7;1406,6]
Polen	41	5870,4	117,1	18	5351,1	157,9	519,3 (167,9) [188,2;850,4]
Puerto Rico	1	-	-	-	-	-	-

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N°	Mittelwert (SE)		N°	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Russland	21	5873,7	147,8	15	5798,2	166,6	75,5 (188,8) [-298,3;449,2]
USA	42	5904,2	119,6	22	5546,9	153,7	357,3 (169,0) [24,2;690,3]
Studie mit Non-Respondern							
ATTAIN°							
AUC zu Woche 60							
Argentinien	16	4831,0	144,9	8	4427,0	199,3	404,0 (246,4) [-102,7;910,7]
Australien	6	4147,0	322,9	9	4046,4	263,8	100,6 (417,0) [-787,8;988,9]
Österreich	8	3923,2	305,2	9	3961,5	290,9	-38,3 (421,6) [-925,8;849,1]
Belgien	5	3640,9	337,7	4	3971,5	405,2	-330,7 (527,4) [-1,530,8;869, 5]
Bulgarien	16	4451,8	203,8	16	4558,4	204,3	-106,6 (288,6) [-695,5;482,2]
Brasilien	20	4392,7	190,3	26	4810,9	168,8	-418,2 (254,3) [-930,1;93,6]
Kanada	7	4288,6	390,2	9	3816,7	381,0	471,9 (545,4) [-701,0;1,644,9]
Schweiz	5	3652,1	391,2	2	--	--	--
Tschechien	14	4480,0	257,3	25	4439,8	192,5	40,2 (321,3) [-609,9;690,3]
Deutschland	20	3591,1	233,7	16	3949,0	274,1	-357,9 (360,2) [-1088,7;372,9]
Dänemark	2	3287,6	1193,4	-			--
Spanien	23	4390,7	141,4	17	4131,8	169,2	258,9 (220,5) [-186,5;704,3]
Frankreich	5	3543,8	339,6	10	4004,2	236,7	-460,4 (414,0) [-1340,1;419,3]
Großbritannien	8	4298,4	390,7	13	4398,5	309,7	-100,0 (498,5) [-1139,4;939,4]
Griechenland	6	4499,5	388,5	9	4695,2	318,3	-195,7 (502,2) [-,273,2;881,9]
Ungarn	15	4683,3	219,9	14	4683,3	219,9	363,4 (314,2) [-279,0;1,005,9]
Israel	14	4914,4	238,7	13	4647,6	246,8	266,7 (343,4) [-437,5;971,0]
Italien	25	4533,7	117,6	24	4156,4	123,0	377,3 (170,2) [35,4;719,1]
Norwegen	5	3808,8	554,1	5	3639,0	577,0	169,8 (800,0) [-1644,7;1,984,3]
Polen	46	4847,3	138,6	45	4847,3	138,6	653,9 (196,8) [263,5;1,044,2]
Portugal	10	4214,4	217,5	9	4124,7	225,0	89,7 (312,9) [-563,2;742,6]
Rumänien	39	4703,1	112,7	43	4674,9	107,0	28,2 (155,4) [-280,7;337,0]
Schweden	15	4346,9	241,5	11	3586,6	279,0	760,3 (369,0) [1,4;1519,2]
USA	49	4531,5	133,0	47	4282,3	135,1	249,2 (189,6) [-126,9;625,3]

Studie Gruppe	Simeprevir**			Placebo / Telaprevir**			Behandlungsunterschied
	N´	Mittelwert (SE)		N´	Mittelwert (SE)		Mittelwertdifferenz [95 %-KI]
Studien mit therapienaiven Patienten							
QUEST-1							
AUC zu Woche 72							
Australien	21	5512,6	164,7	14	5528,4	190,8	-15,9 (222,3) [-456,4;424,7]
Kanada	19	5352,1	194,5	12	5555,4	236,1	-203,3 (281,8) [-763,8;357,1]
Deutschland	7	5095,5	354,0	3	4781,6	541,2	313,9 (599,4) [-919,6;1547,4]
Spanien	5	5460,9	360,7	2	5016,3	533,6	444,6 (595,4) [-834,4;1723,6]
UK	29	5056,3	177,9	9	5035,6	295,1	20,7 (315,6) [-604,0;645,3]
Italien	8	6095,6	244,7	5	4897,9	314,5	1197,7 (389,8) [392,0;2003,5]
Mexiko	13	6445,2	174,9	8	6293,4	208,7	151,9 (235,2) [-316,7;620,5]
Neuseeland	15	5543,0	231,9	3	5691,7	471,2	-148,7 (500,7) [-1157,0;859,7]
Puerto Rico	2	3998,1	945,7	2	--	--	--
Rumänien	7	6036,4	190,3	3	5299,0	283,4	737,4 (332,4) [5,8;1469,1]
Russland	35	6366,4	109,4	17	5517,9	148,1	848,5 (166,8) [519,0;1178,0]
Ukraine	18	5959,1	154,2	13	5912,8	171,3	46,3 (185,6) [-321,9;414,5]
USA	78	5767,9	93,7	39	5402,6	122,8	365,4 (134,7) [100,6;630,1]
QUEST-2							
AUC zu Woche 72							
Argentinien	17	6281,9	155,9	6	6192,6	234,9	89,4 (252,7) [-414,0;592,7]
Österreich	13	5445,0	317,7	9	5346,6	364,9	98,4 (418,8) [-741,7;938,5]
Belgien	20	5337,3	147,5	6	5078,1	246,8	259,2 (279,4) [-300,0;818,3]
Bulgarien	10	6186,6	340,9	6	5820,8	368,0	365,8 (332,9) [-298,0;1029,6]
Brasilien	23	6073,3	146,3	12	5518,5	188,6	554,8 (216,0) [126,6;983,0]
Deutschland	26	5491,6	183,7	18	5353,4	213,2	138,2 (258,5) [-373,4;649,8]
Spanien	8	5578,4	298,7	8	5366,0	306,1	212,4 (397,3) [-591,4;1016,1]
Frankreich	17	5348,3	182,0	7	5038,0	278,9	310,2 (308,3) [-305,5;926,0]
Niederlande	4	5434,1	354,3	3	5008,6	398,1	425,5 (480,2) [-590,5;1441,4]
Polen	45	6196,6	86,1	20	5963,7	122,3	232,8 (140,1) [-43,6;509,3]
Portugal	8	6237,9	265,1	8	5762,3	278,1	475,6 (338,7) [-208,2;1159,5]
Slowakei	4	6015,2	312,3	1	--	--	--
Türkei	5	5011,9	448,2	2	5891,3	584,4	-879,4 (573,0) [-2062,7;303,9]
USA	52	5648,2	132,2	25	5687,7	176,7	-39,5 (193,5) [-420,4;341,5]
´zu Baseline * Interaktionstest: p=0,18 °Interaktionstest: p=0,11							

Studie Gruppe	Simeprevir**		Placebo / Telaprevir**		Behandlungsunterschied
	N ^c	Mittelwert (SE)	N ^c	Mittelwert (SE)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]
**Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa					

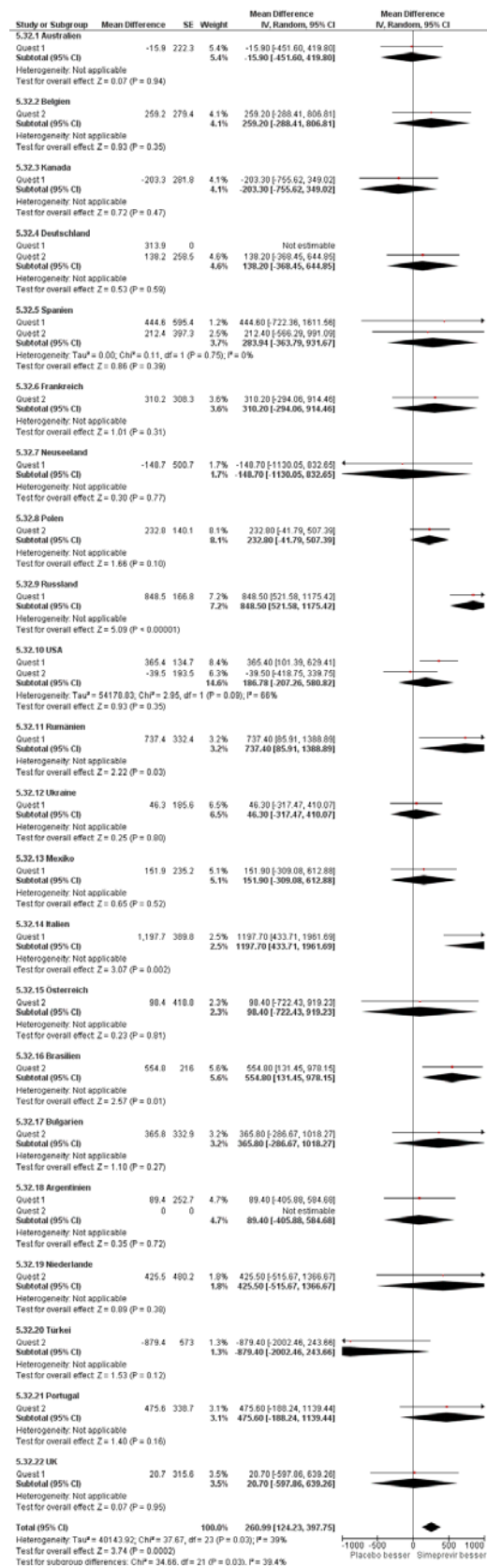


Abbildung 98: Meta-Analyse EQ-5D (VAS) stratifiziert nach Ländern aus RCT; Simeprevir versus Placebo

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen (Unerwünschte Ereignisse) – RCT

Im Folgenden wurden für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, und die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse innerhalb der 12 Wochen und innerhalb der Behandlungsphase nach folgenden Subgruppen untersucht:

- Altersgruppe (<45 / 45-65 / >65 Jahre)
- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Ausgangsviruslast (<800.000 IU/mL / $\geq$ 800.000 IU/mL)
- Stadium der Lebererkrankung (keine Fibrose + portale Fibrose / Bindegewebsbrücken + Zirrhose)
- Genotyp 1a / b
- Q80K-Polymorphismus vor Behandlungsbeginn (nein / ja)
- Länder

Relapser:

Gesamtrate UE:

Zusammenfassend ergaben sich für die Patienten mit Relapse (PROMISE) hinsichtlich des Alters, des Geschlechts und des Stadiums der Lebererkrankung keine Hinweise auf eine Effektmodifikation. Hinsichtlich des Genotyps zeigte sich in der Gesamtrate der UE nach 12 Wochen ein signifikantes Ergebnis ($p=0,15$), jedoch zeigten beide Subgruppen ein nicht-signifikantes Ergebnis und am Ende der Behandlungsphase war auch keine Interaktion zu beobachten. Hinsichtlich des Q80K-Polymorphismus zeigte sich ebenfalls ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p=0,12$ nach 12 Wochen / $p=0,18$ während der Behandlungsphase). Es ergaben sich keine gegensätzlichen Effekte, beide Subgruppen hatten hohe Raten an UEs und zeigten keine signifikanten Unterschiede zugunsten einer der beiden Behandlungsoptionen.

Gesamtrate SUE:

Für die Gesamtrate SUE zeigten die Interaktionstests Hinweise auf eine Effektmodifikation ($p=0,08$ und $p=0,14$) hinsichtlich des Alters. Bei näherer Betrachtung der Subgruppenergebnisse ergaben sich in keiner Subgruppe statistisch signifikante Ergebnisse, weder während der ersten 12 Wochen, noch während der gesamten Behandlungsphase, daher hat diese Effektmodifikation keine Auswirkung auf das Ergebnis bezüglich der Gesamtpopulation. Hinsichtlich des Geschlechts ergab sich während der gesamten Behandlungsphase ein Beleg ($p=0,007$) auf eine Effektmodifikation, hierbei ergab sich bei den Männern ein Vorteil zugunsten der Triple-Therapie, wobei sich bei den Frauen kein signifikanter Unterschied zeigte. Bezüglich der Gesamtrate SUE gab es keine Effektmodifikation durch das Stadium der Erkrankung der Patienten.

Abbruch aufgrund UE:

Bezüglich der Ausgangsviruslast ergab sich ein Hinweis ($p=0,16$ während der Behandlungsphase) auf eine Effektmodifikation. Jedoch hatten beide Subgruppen gleichgerichtete Effekte, so dass sich hierfür keine fazitrelevante Interaktion ergibt. Es ergaben sich keine weiteren Hinweise auf Effektmodifikationen.

Anämie:

Hinsichtlich des Geschlechts der Patienten, des Genotyps und des Q80K-Polymorphismus der Patienten ergaben sich Hinweise auf eine Interaktion ($p=0,10$, $p=0,13$ und $p=0,15$ jeweils während der Behandlungsphase). Jede der einzelnen Subgruppen zeigte jeweils keine statistisch signifikanten Ergebnisse, so dass von keiner qualitativen Effektmodifikation ausgegangen werden kann. Es ergaben sich keine weiteren Hinweise auf Effektmodifikationen.

Psychische Störungen:

Bezüglich der psychischen Störungen zeigte sich hinsichtlich des Geschlechts der Patienten ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p=0,10$ nach 12 Wochen). Nach 12 Wochen gab es in der Subgruppe der Männer einen signifikanten Vorteil zugunsten der Dualtherapie, wobei in der Subgruppe der Frauen keine Tendenz zugunsten der Dual-Therapie zu sehen ist. Auch hinsichtlich des Metavir Scores und des Q80K-Polymorphismus ergaben die Interaktionstests ($p=0,45$ und $0,12$ nach 12 Wochen und $p=0,41$ und $0,18$ nach der Behandlungsphase) Hinweise auf eine Effektmodifikation. Es zeigten sich in keiner der Subgruppen signifikante Unterschiede zugunsten einer der beiden Therapieoptionen. Es ergaben sich keine weiteren Hinweise auf Effektmodifikationen.

Infektionen:

Hinsichtlich des Geschlechts ergab sich bezüglich der Infektionen Hinweise auf eine Interaktion ($p=0,17$). Nach genauerer Betrachtung der einzelnen Subgruppen zeigen die Effektschätzer nach 12 Wochen beide zugunsten der Dual-Therapie, wobei hier der Effekt bei den Männern größer war. Nach der Behandlungsphase ergaben sich keine signifikanten Unterschiede, wobei der Punktschätzer bei den Männern zugunsten der Dual-Therapie und der Punktschätzer der Frauen zugunsten von Simeprevir zeigt. Es ergaben sich keine weiteren Hinweise auf Effektmodifikationen.

Erhöhte Bilirubinwerte:

Bezüglich der Patienten mit erhöhten Bilirubinwerten ergaben sich hinsichtlich der Ausgangsviruslast Hinweise auf eine Effektmodifikation ($p=0,15$ und $p=0,13$). Die einzelnen Ergebnisse in den Subgruppen zeigten jeweils keine Unterschiede zugunsten einer der beiden Therapieoptionen, so dass hier für die einzelnen Subgruppen keine unterschiedlichen Interpretationen notwendig sind. Es ergaben sich keine weiteren Hinweise auf Effektmodifikationen.

Kutane Reaktion:

Hinsichtlich des Geschlechts und des Q80K-Polymorphismus der Patienten ergaben sich bezüglich des Endpunktes kutane Reaktion Hinweise ($p=0,16$ und $p=0,05$ nach der Behandlungsphase) auf eine Effektmodifikation, wobei es in keiner Subgruppe einen statistisch signifikanten Unterschied gab. Es ergaben sich keine weiteren Hinweise auf Effektmodifikationen.

Fazit: Es ergaben sich für keine der betrachteten UEs fazitrelevante Effektmodifikationen.

Vorbehandelte Patienten:***Gesamtrate UE:***

Es ergaben sich keine Hinweise auf Effektmodifikationen bezüglich der Gesamtrate UE mit Ausnahme hinsichtlich der Viruslast jedoch nur nach 12 Wochen.

Gesamtrate SUE:

Bezüglich der Gesamtrate SUE ergaben sich Hinweise auf Interaktionen hinsichtlich des Geschlechts, des Metavir-Scores und des Genotyps nach 12 Wochen. Jeweils beide Subgruppen zeigten jedoch gleichgerichtete Effekte. Hinsichtlich der Viruslast zeigte sich nach der Behandlungsphase ein Hinweis auf eine Interaktion. Auch hier waren die Effekte in den einzelnen Subgruppen gleichgerichtet und zeigten einen Vorteil zugunsten von Simeprevir.

Abbruch aufgrund UE:

Bezüglich der Abbruchrate nach 12 Wochen ($p=0,17$) zeigte sich hinsichtlich des Genotyps ein Hinweis auf eine Interaktion; beide Patientengruppen zeigten jedoch gleichgerichtete Effekte.

Anämie:

Bezüglich der Rate an Patienten mit Anämie nach 12 Wochen ergab sich ein Beleg auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten ($p=0,02$). Bei genauerer Betrachtung der Subgruppen ergaben sich in beiden Subgruppen signifikante Vorteile zugunsten von Simeprevir, wobei der Effekt bei den Frauen größer war. Nach der Behandlungsphase zeigte sich kein Hinweis auf eine Interaktion. Nach der Behandlungsphase ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Länder ($p=0,18$).

Psychische Störungen:

Hinsichtlich des Genotyps zeigte sich nach der Behandlungsphase ein Hinweis ($p=0,05$) auf eine Effektmodifikation. Beide Subgruppen zeigten jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Infektionen:

Bezüglich der Infektionen ergab sich sowohl nach 12 Wochen ein Hinweis ($p=0,18$) als auch nach der Behandlungsphase ein Beleg ($p=0,04$) auf eine Effektmodifikation durch das Alter

der Patienten. Nach 12 Wochen zeigten sich in keiner der Subgruppen signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen. Nach Behandlungsende zeigte sich in der Subgruppe der 45-65 Jährigen ein signifikanter Vorteil zugunsten von Simeprevir, wohingegen die anderen Subgruppen keinen Unterschied zeigten. Nach Behandlungsende ergab sich hinsichtlich des Metavir-Scores ein Hinweis ($p=0,15$) auf eine Interaktion. Die Effekte beider Subgruppen wiesen keine signifikanten Ergebnisse zwischen den Behandlungsgruppen auf. Nach Behandlungsphase ergab sich noch ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Länder.

Erhöhte Bilirubinwerte:

Es ergaben sich bezüglich des Endpunktes erhöhte Bilirubinwerte Hinweise ($p=0,14/p=0,15$) auf Effektmodifikationen hinsichtlich des Geschlechts der Patienten. Jedoch ergaben die Effekte sowohl bei Frauen als auch bei den Männern keine signifikanten Unterschiede zugunsten einer der beiden Behandlungsgruppen. Hinsichtlich des Genotyps der Patienten zeigte sich nach 12 Wochen ebenfalls ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p=0,17$). Auch hier zeigten sich in keiner der Subgruppen signifikante Ergebnisse zwischen den Behandlungsgruppen.

Kutane Reaktion:

Es ergab sich nach Behandlungsphase ein Hinweis ($p=0,08$) auf Effektmodifikationen hinsichtlich des Genotyps der Patienten bezüglich des Endpunktes kutane Reaktion. Es ergaben sich in beiden Subgruppen jedoch gleichgerichtete Effekte, wobei der Effekt in der Subgruppe des Genotyps 1a signifikant zugunsten der Simeprevir-Kombinationstherapie war.

Therapienaive Patienten:***Gesamtrate UE:***

Es ergaben sich keine Hinweise auf Effektmodifikationen bezüglich der Gesamtrate UE.

Gesamtrate SUE:

Auch bezüglich der Gesamtrate SUE ergaben sich keine Hinweise auf Interaktionen.

Abbruch aufgrund UE:

Bezüglich der Abbruchrate zeigte sich kein Hinweis auf Interaktionen.

Anämie:

Bezüglich der Rate an Patienten mit Anämie während der Behandlungsphase ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Genotyp der Patienten (Interaktionstest der Meta-Analyse: $p=0,13$). Sowohl in der Gruppe der Patienten mit Genotyp 1a als auch in der Gruppe der Patienten mit Genotyp 1b ergab sich kein signifikanter Unterschied zugunsten einer der beiden Therapieoptionen. Es ergaben sich keine weiteren Hinweise auf Effektmodifikationen.

Psychische Störungen:

Hinsichtlich der Ausgangsviruslast zeigten sich Hinweise auf eine Effektmodifikation ($p=0,05$ und $p=0,03$). Während sich in der Subgruppe der Patienten mit einer Ausgangsviruslast von <800.000 IU/mL ein Vorteil für Simeprevir ergab (nach 12 Wochen), ergab sich in der Subgruppe der Patienten mit einer Ausgangsviruslast von ≥ 800.000 IU/mL kein signifikanter Unterschied. Nach der Behandlungsphase zeigte sich in keiner der Subgruppen ein Vorteil zugunsten einer Therapieoption. Es ergaben sich ansonsten keine weiteren Hinweise auf Effektmodifikationen.

Infektionen:

Bezüglich der Infektionen ergab sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation hinsichtlich des Alters, Geschlechts oder der anderen betrachteten Stratifizierungsvariablen.

Erhöhte Bilirubinwerte:

Es ergaben sich bezüglich des Endpunktes erhöhte Bilirubinwerte keine signifikanten Interaktionen.

Kutane Reaktion:

Es ergaben sich keine Hinweise auf Effektmodifikationen bezüglich des Endpunktes kutane Reaktion.

Fazit: Es ergaben sich für keine der betrachteten UEs fazitrelevante Effektmodifikationen.

Im Folgenden werden die einzelnen Ergebnistabellen der Studien dargestellt.

Tabellen und Forest-Plots der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse:

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Alter

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsen*					
PROMISE					
Alter ≤45 Jahre:					
Simeprevir	78	72 (92,3)	75 (96,2)	2,48 [0,74; 8,33]	2,34 [0,45;
Placebo	35	29 (82,9)	32 (91,4)		12,24]
Alter 45-65 Jahre:					
Simeprevir	172	169 (98,3)	169 (98,3)	2,48 [0,54;	2,48 [0,54;
Placebo	95	91 (95,8)	91 (95,8)	11,30]	11,30]

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Alter >65 Jahre:					
Simeprevir	10	10 (100,0)	10 (100,0)	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar
Placebo	3	3 (100,0)	3 (100,0)		
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN°					
Alter ≤45 Jahre:					
Simeprevir	119	108 (90,8)	112 (94,1)	0,36 [0,11; 1,16]	0,14 [0,02, 1,17]
Telaprevir	114	110 (96,5)	113 (99,1)		
Alter 45-65 Jahre:					
Simeprevir	252	232 (92,1)	239 (94,8)	0,42 [0,19; 0,95]	0,37 [0,13; 1,05]
Telaprevir	255	246 (96,5)	250 (98,0)		
Alter >65 Jahre:					
Simeprevir	8	7 (87,5)	8 (100,0)	0,16 [0,01; 4,45]	Nicht berechenbar
Telaprevir	15	15 (100,0)	15 (100,0)		
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
Alter ≤ 45 Jahre:					
Simeprevir	34	34 (100,0)	34 (100,0)	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar
Placebo	39	39 (100,0)	39 (100,0)		
Alter 45-65 Jahre:					
Simeprevir	41	40 (97,6)	40(97,6)	3,64 [0,36; 36,62]	2,35 [0,20; 27,09]
Placebo	36	33 (91,7)	34 (94,4)		
Alter > 65 Jahre:					
Simeprevir	2	2 (100,0)	2 (100,0)	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar
Placebo	2	2 (100,0)	2 (100,0)		
QUEST-1					
Alter ≤ 45 Jahre:					
Simeprevir	115	106 (92,2)	110 (95,7)	1,79 [0,63; 5,10]	2,29 [0,63; 8,28]
Placebo	53	46 (86,8)	48 (90,6)		
Alter 45-65 Jahre:					
Simeprevir	143	138 (96,5)	139 (97,2)	0,16 [0,01; 3,02]	0,20 [0,01; 3,81]
Placebo	76	76 (100,0)	76 (100,0)		
Alter > 65 Jahre:					
Simeprevir	6	6 (100,0)	6 (100,0)	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar
Placebo	1	1 (100,0)	1 (100,0)		

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
QUEST-2					
Alter ≤ 45 Jahre:					
Simeprevir	122	115 (94,3)	116 (95,1)	0,90 [0,22; 3,60]	0,34 [0,04; 2,88]
Placebo	58	55 (94,8)	57 (98,3)		
Alter 45-65 Jahre:					
Simeprevir	130	126 (96,9)	128 (98,5)	0,44 [0,05; 4,05]	0,90 [0,08; 10,12]
Placebo	72	71 (98,6)	71 (98,6)		
Alter > 65 Jahre:					
Simeprevir	5	5 (100,0)	5 (100,0)	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar
Placebo	4	4 (100,0)	4 (100,0)		
*Interaktionstests: p= 1,00 nach 12 Wochen / p=0,96 nach der Behandlungsphase °Interaktionstest: p=0,85 / p=0,43					

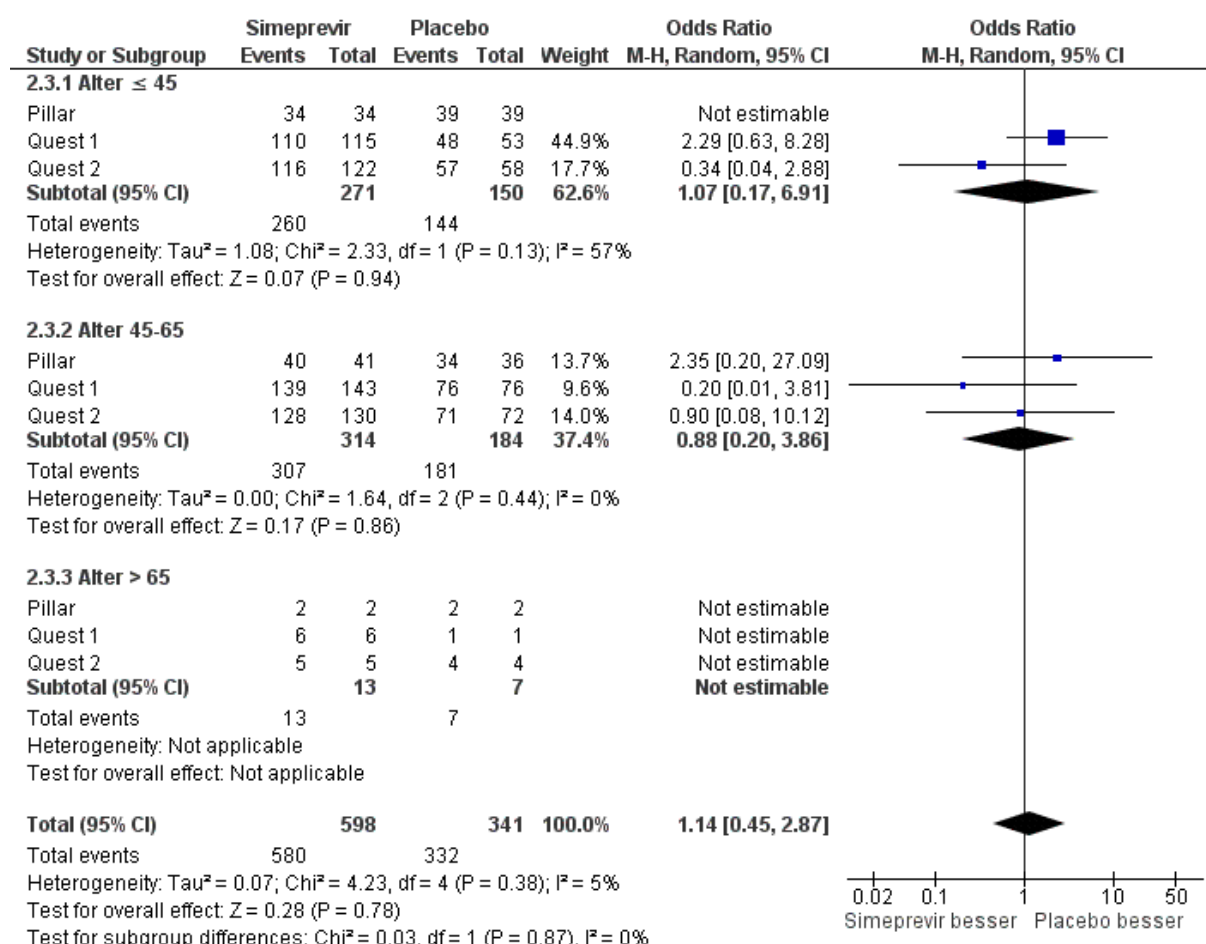


Abbildung 99: Meta-Analyse Unerwünschte Ereignisse nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Alter aus RCT; Simeprevir versus Placebo

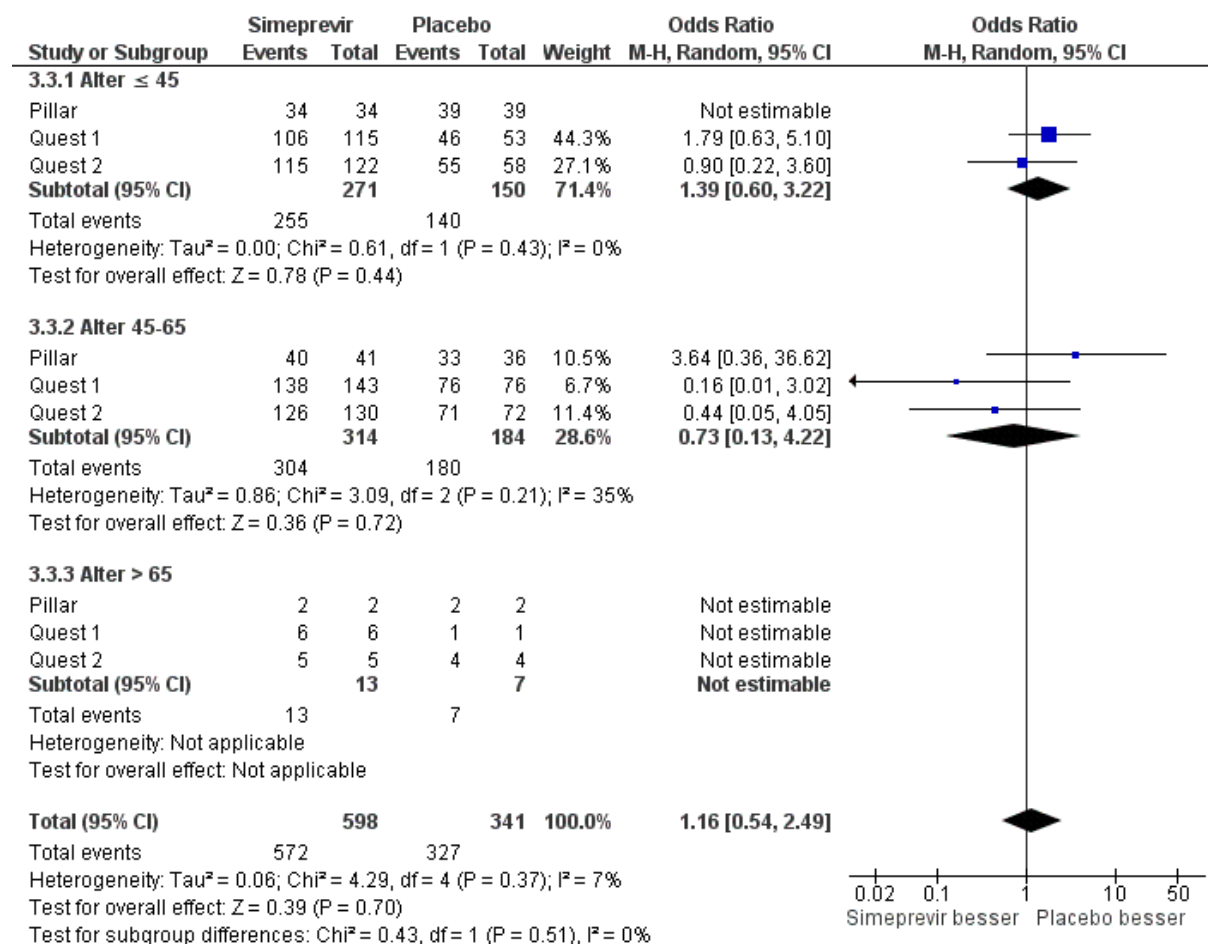


Abbildung 100: Meta-Analyse Unerwünschte Ereignisse nach 12 Wochen stratifiziert nach Alter aus RCT; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-94: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Geschlecht

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungsphase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsen*					
PROMISE					
männlich:					
Simeprevir	179	172 (96,1)	174 (97,2)	2,77 [0,97; 7,92]	2,86 [0,85;9,67]
Placebo	79	71 (89,9)	73 (92,4)		
weiblich:					
Simeprevir	81	79 (97,5)	80 (98,8)	1,52 [0,21; 11,12]	1,51 [0,09;24,66]
Placebo	54	52 (96,3)	53 (98,1)		
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
männlich:					
Simeprevir	243	220 (90,5)	227 (93,4)	0,45 [0,21; 0,97]	0,33 [0,12;0,90]
Telaprevir	223	213 (95,5)	218 (97,8)		
weiblich:					
Simeprevir	136	127 (93,4)	132 (97,1)	0,27 [0,07; 1,01]	0,21 [0,02;1,87]
Telaprevir	161	158 (98,1)	160 (99,4)		
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
männlich:					
Simeprevir	43	42 (97,7)	42 (97,7)	1,14 [0,07; 18,79]	2,27 [0,20;26,07]
Placebo	39	37 (94,9)	37 (94,9)		
weiblich:					
Simeprevir	34	34 (100,0)	34 (100,0)	4,60 [0,21 ;99,23]	Nicht berechenbar
Placebo	38	37 (97,4)	38 (100,0)		
QUEST-1					
männlich:					
Simeprevir	148	138 (93,2)	141 (95,3)	1,00 [0,33; 3,04]	1,46 [0,45;4,77]
Placebo	74	69 (93,2)	69 (93,2)		
weiblich:					
Simeprevir	116	112 (96,6)	114 (98,3)	1,04 [0,18; 5,84]	0,41 [0,02; 8,58]
Placebo	56	54 (96,4)	56 (100,0)		

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungsphase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
QUEST-2					
männlich:					
Simeprevir	140	133 (95,0)	134 (95,7)	0,51 [0,10; 2,50]	0,13 [0,01;2,40]
Placebo	77	75 (97,4)	77 (100,0)		
weiblich:					
Simeprevir	117	113 (96,6)	115 (98,3)	1,03 [0,18; 5,78]	2,09 [0,29;15,24]
Placebo	57	55 (96,5)	55 (96,5)		
*Interaktionstests: p=0,60 nach 12 Wochen / p=0,68 nach der Behandlungsphase °Interaktionstest: p=0,51 / p=0,71					

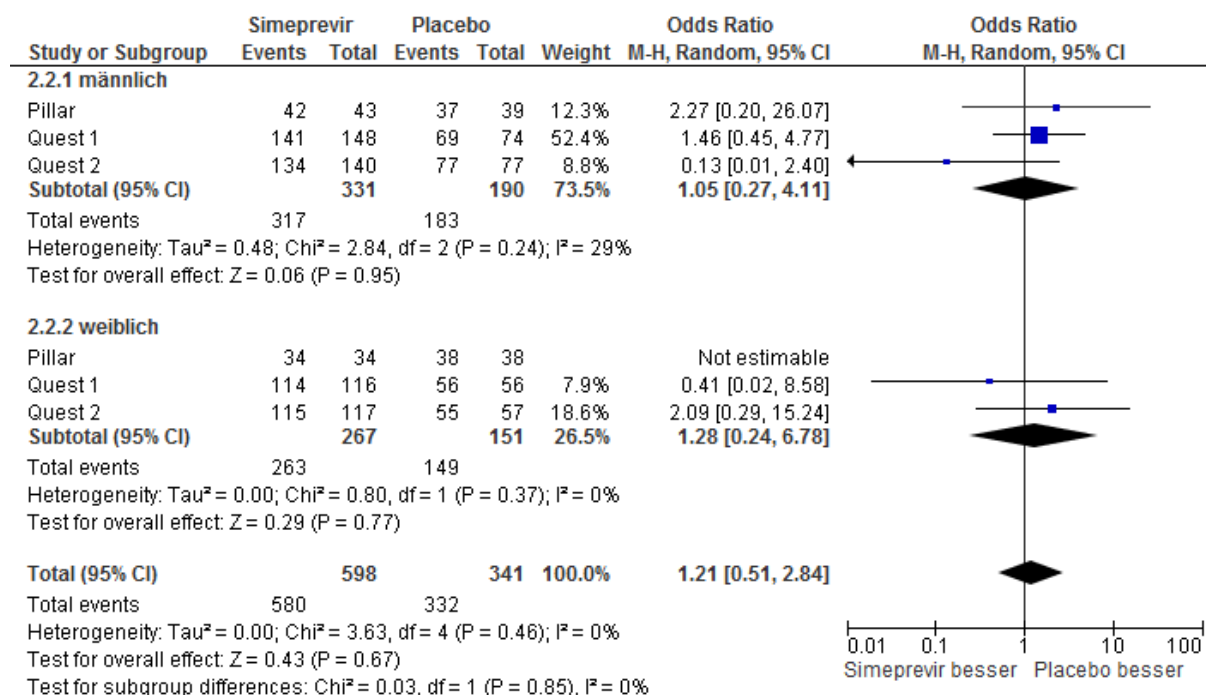


Abbildung 101: Meta-Analyse unerwünschte Ereignisse aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Geschlecht; Simeprevir versus Placebo

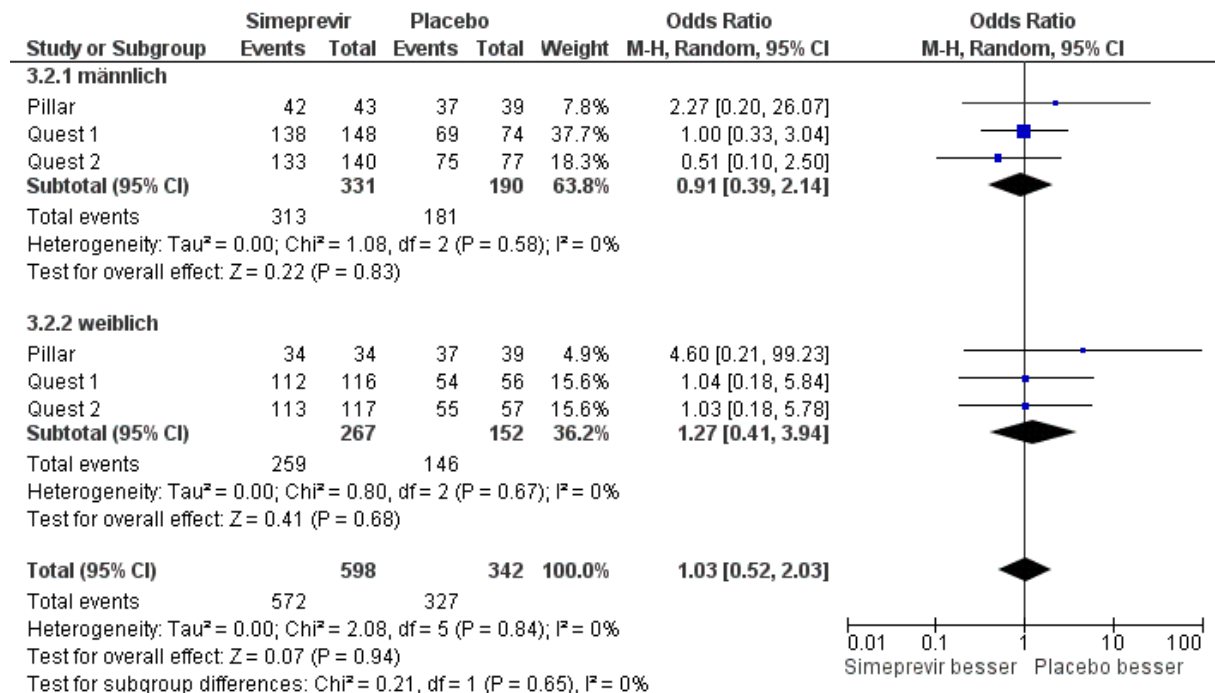


Abbildung 102: Meta-Analyse unerwünschte Ereignisse aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Geschlecht; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-95: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Metavir Score

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungsphase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsern*					
PROMISE					
F0-F2:					
Simeprevir	167	159 (95,2)	161 (96,4)	2,01 [0,75; 5,39]	1,75 [0,55;5,58]
Placebo	98	89 (90,8)	92 (93,9)		
F3-F4:					
Simeprevir	83	83 (100,0)	83 (100,0)	7,48 [0,30; 188,20]	7,48 [0,30;188,20]
Placebo	34	33 (97,1)	33 (97,1)		
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
F0-F2:					
Simeprevir	173	160 (92,5)	166 (96,0)	0,49 [0,19; 1,25]	0,53 [0,15;1,83]
Telaprevir	184	177 (96,2)	180 (97,8)		
F3-F4:					
Simeprevir	138	123 (89,1)	129 (93,5)	0,35 [0,13; 0,92]	0,20 [0,04;0,93]
Telaprevir	148	142 (95,9)	146 (98,6)		
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
F0-F2:					
Simeprevir	70	69 (98,6)	69 (98,6)	3,09 [0,31; 30,45]	2,03 [0,18;22,91]
Placebo	70	67 (95,7)	68 (97,1)		
F3-F4:					
Simeprevir	7	7 (100)	7 (100)	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar
Placebo	7	7 (100)	7 (100)		
QUEST-1					
F0-F2:					
Simeprevir	182	170 (93,4)	175 (96,2)	1,01 [0,37; 2,79]	1,47 [0,45;4,77]
Placebo	90	84 (93,3)	85 (94,4)		
F3-F4:					
Simeprevir	76	74 (97,4)	74 (97,4)	0,54 [0,02; 13,62]	0,37 [0,02;7,85]
Placebo	40	39 (97,5)	40 (100,0)		

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95 %-KI]	Odds Ratio [95 %-KI]
QUEST-2					
F0-F2:					
Simeprevir	195	185 (94,9)	188 (96,4)	0,76 [0,23; 2,47]	0,54 [0,11;2,63]
Placebo	102	98 (96,1)	100 (98,0)		
F3-F4:					
Simeprevir	53	52 (98,1)	52 (98,1)	0,54 [0,02; 13,62]	0,54 [0,02;13,62]
Placebo	32	32 (100,0)	32 (100,0)		
*Interaktionstests: p=0,45 nach 12 Wochen / p=0,41 nach der Behandlungsphase °Interaktionstest: p=0,62 / p=0,33					

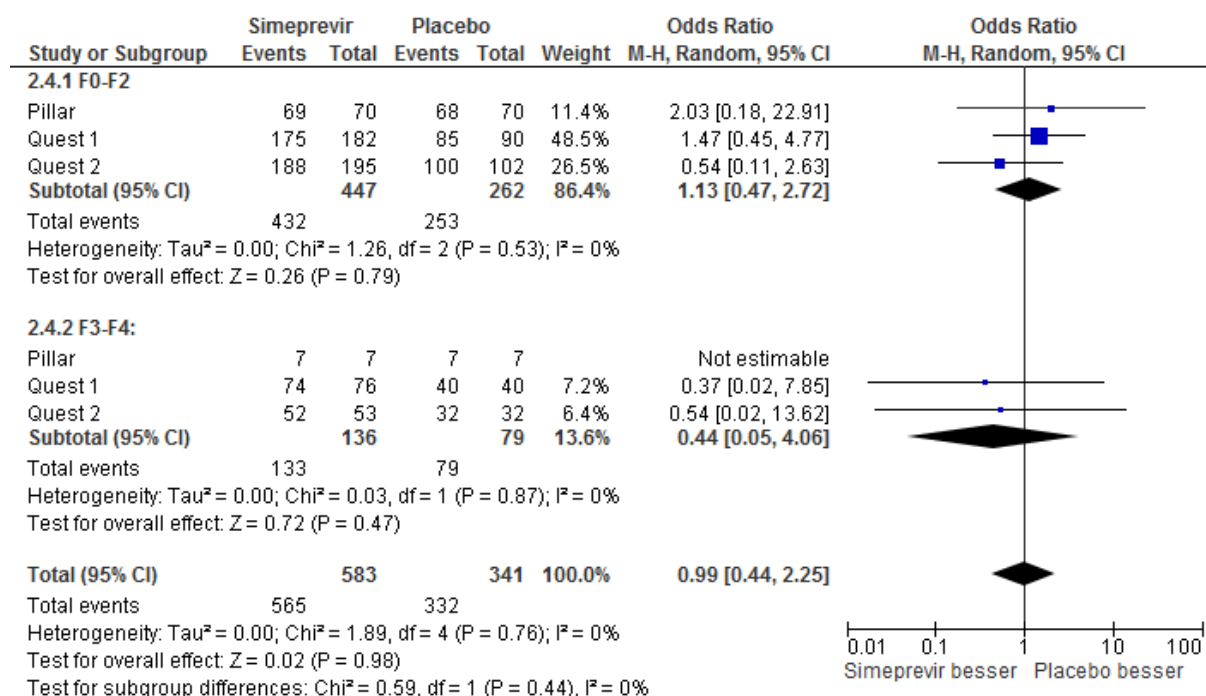


Abbildung 103: Meta-Analyse unerwünschte Ereignisse aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Metavir Score; Simeprevir versus Placebo

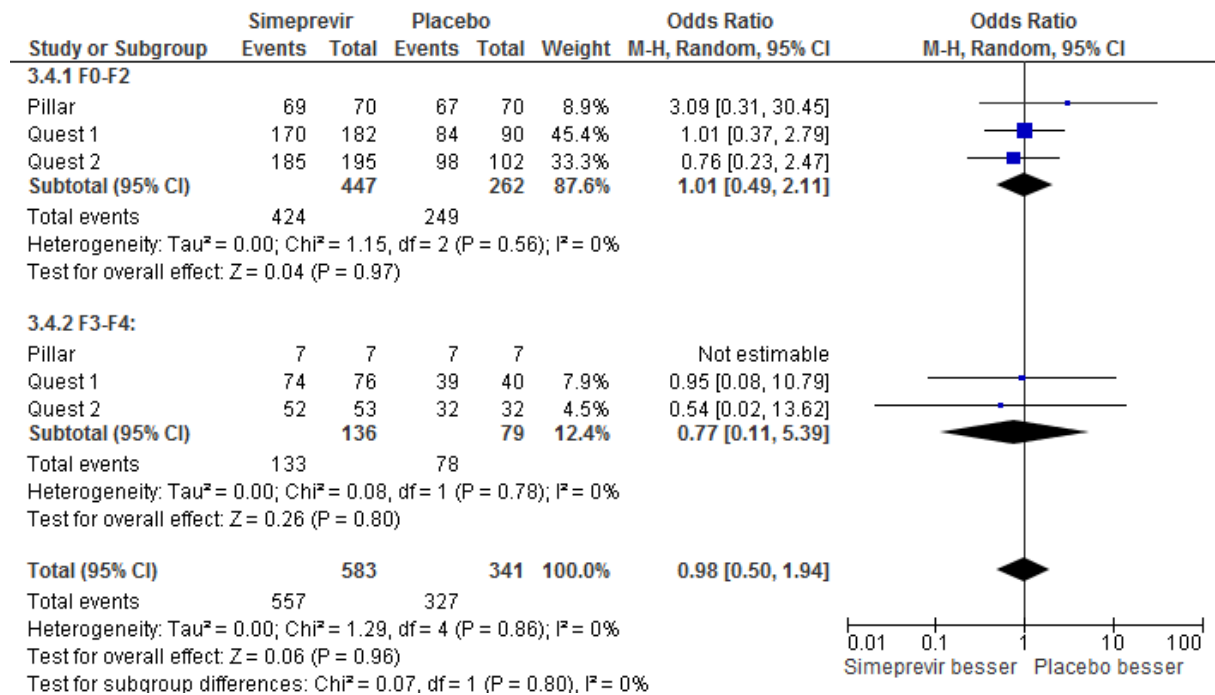


Abbildung 104: Meta-Analyse unerwünschte Ereignisse aus RCT nach 12 Wochen nach Metavir Score; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-96: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Viruslast

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsen*					
PROMISE					
≤800.000					
Simeprevir	41	40 (97,7)	41 (100,0)	3,81 [0,33; 44.,0]	5,53 [0,22; 141,50]
Placebo	23	21 (91,3)	22 (95,7)		
>800.000					
Simeprevir	219	211 (96,3)	213 (97,3)	2,07 [0,75; 5,67]	2.05 [0.64, 6.50]
Placebo	110	102 (92,7)	104 (94,5)		
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
≤800.000					
Simeprevir	44	44 (100)	44 (100,0)	6,56 [0,33; 130,57]	Nicht berechenbar
Telaprevir	50	47 (94,0)	50 (100,0)		
>800.000					
Simeprevir	335	303 (90,4)	315 (94,0)	0,29 [0,14; 0,60]	0,29 [0,11;0,73]
Telaprevir	334	324 (97,0)	328 (98,2)		
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
≤800.000					
Simeprevir	8	8 (100,0)	8 (100,0)	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar
Placebo	14	14 (100,0)	14 (100,0)		
>800.000					
Simeprevir	69	68 (98,6)	68 (98,6)	3,40 [0,34;33,56]	2,23 [0,20;25,20]
Placebo	63	60 (95,2)	61 (96,8)		
QUEST-1					
≤800.000					
Simeprevir	46	44 (95,7)	45 (97,8)	0,67 [0,06; 7,67]	0,44 [0,02;11,12]
Placebo	34	33 (97,1)	34 (100,0)		
>800.000					
Simeprevir	218	206 (94,5)	210 (96,3)	1,14 [0,42; 3,14]	1,44 [0,46;4,53]
Placebo	96	90 (93,8)	91 (94,8)		

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
QUEST-2					
≤800.000					
Simeprevir	58	55 (94,8)	55 (96,6)	0,22 [0,01 ;4,33]	0,22 [0,01;4,33]
Placebo	36	36 (100,0)	36 (100,0)		
>800.000					
Simeprevir	199	191 (96,0)	193 (97,0)	1,02 [0,30; 3,46]	0,67 [0,13;3,38]
Placebo	98	94 (95,9)	96 (98,0)		
*Interaktionstests: p=0,65 nach 12 Wochen / p=0,57 nach der Behandlungsphase °Interaktionstest: p=0,05 / nicht berechenbar					

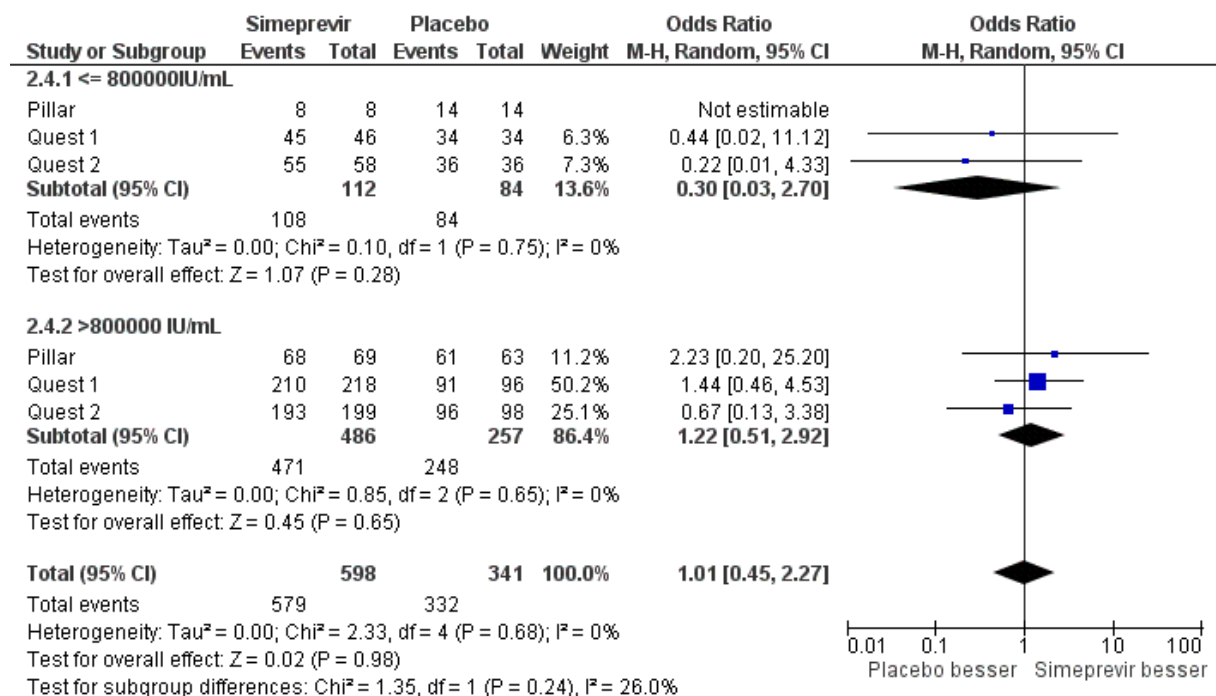


Abbildung 105: Meta-Analyse unerwünschte Ereignisse aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Viruslast; Simeprevir versus Placebo

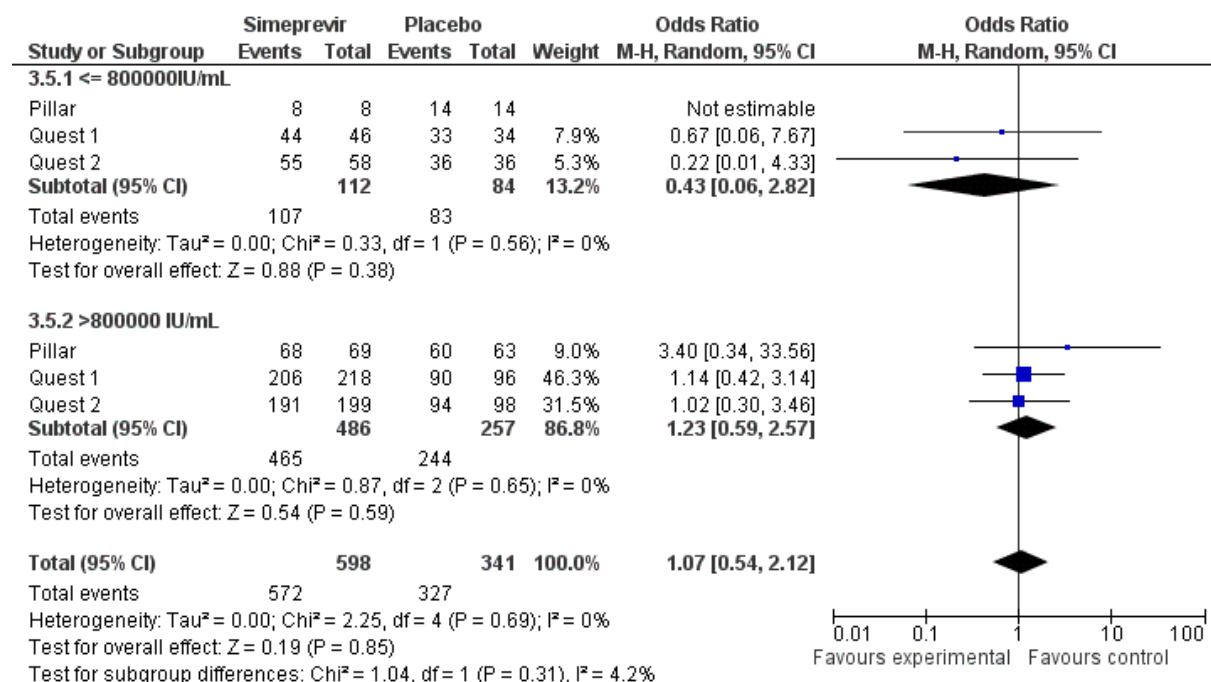


Abbildung 106: Meta-Analyse unerwünschte Ereignisse aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Viruslast; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-97: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Genotyp

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs-phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsern					
PROMISE*					
Genotyp 1a:					
Simeprevir	111	110 (99,1)	110 (99,1)	8,80 [0,96; 80,75]	6,47 [0,66;63,73]
Placebo	54	50 (92,6)	51 (94,4)		
Genotyp 1b:					
Simeprevir	149	141 (94,6)	144 (96,6)	1,45 [0,48; 4,33]	1,54 [0,40;5,89]
Placebo	79	73 (92,4)	75 (94,9)		
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
Genotyp 1a:					
Simeprevir	164	156 (95,1)	160 (97,6)	0,24 [0,05; 1,15]	0,25 [0,03;2,22]
Telaprevir	164	162 (98,8)	163 (99,4)		
Genotyp 1b:					
Simeprevir	215	191 (88,8)	199 (92,6)	0,42 [0,20; 0,88]	0,29 [0,10;0,80]
Telaprevir	220	209 (95,0)	215 (97,7)		
Studien mit therapie-naïven Patienten					
PILLAR					
Genotyp 1a:					
Simeprevir	37	36 (97,3)	36 (97,3)	0,40 [0,02; 10,15]	0,40 [0,02;10,15]
Placebo	30	30 (100,0)	30 (100,0)		
Genotyp 1b:					
Simeprevir	38	38 (100,0)	38 (100,0)	6,06 [0,30; 120,97]	4,23 [0,20;90,82]
Placebo	47	44 (93,6)	45 (95,7)		
QUEST-1					
Genotyp 1a:					
Simeprevir	147	143 (97,3)	144 (98,0)	0,99 [0,18; 5,55]	1,33 [0,22;8,16]
Placebo	74	72 (97,3)	72 (97,3)		
Genotyp 1b:					
Simeprevir	117	107 (91,5)	111 (94,9)	1,05 [0,34; 3,23]	1,05 [0,25;4,35]
Placebo	56	51 (91,1)	53 (94,6)		

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs-phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95 %-KI]	Odds Ratio [95 %-KI]
QUEST-2					
Genotyp 1a:					
Simeprevir	107	105 (98,1)	105 (98,1)	1,91 [0,26; 13;92]	0.94 [0,08;10,57]
Placebo	57	55 (96,5)	56 (98,2)		
Genotyp 1b:					
Simeprevir	150	141 (94,0)	144 (96,0)	0,42 [0,09; 1,98]	0,32 [0,04;2,67]
Placebo	77	75 (97,4)	76 (98,7)		
*Interaktionstests: p=0,15 nach 12 Wochen / p=0,29 nach der Behandlungsphase °Interaktionstest: p=0,53 / p=0,89					

*Interaktionstests: p=0,15 nach 12 Wochen / p=0,29 nach der Behandlungsphase °Interaktionstest: p=0,53 / p=0,89

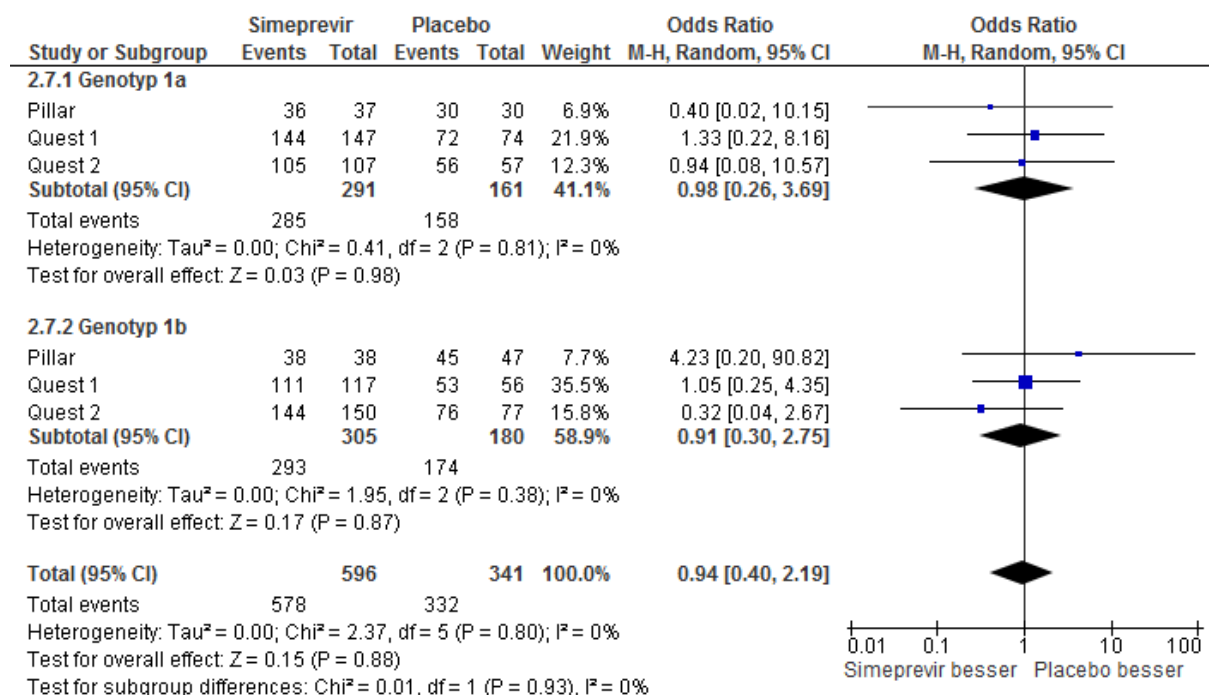


Abbildung 107: Meta-Analyse unerwünschte Ereignisse aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Genotyp; Simeprevir versus Placebo

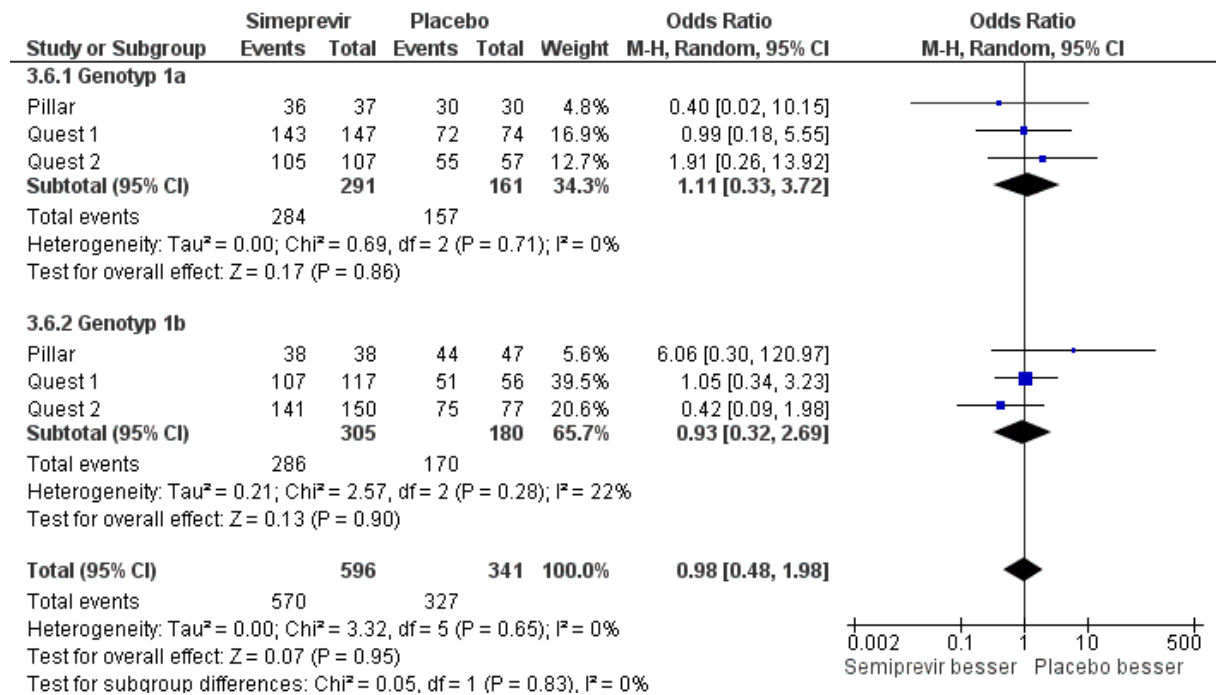


Abbildung 108: Meta-Analyse unerwünschte Ereignisse aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Genotyp; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-98: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Q80K

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs-phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsern*					
PROMISE					
Q80K:					
Simeprevir	31	31 (100,0)	31 (100,0)	17,18 [0,87;	12,60
Placebo	20	16 (80,0)	17 (85,0)	338,89]	[0,61;258,26]
Kein Q80K:					
Simeprevir	226	217 (96,0)	220 (97,3)	1,35 [0,47; 3,90]	1,35 [0,37;4,87]
Placebo	113	107 (94,7)	109 (96,5)		
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
Q80K:					
Simeprevir	38	38 (100)	38 (100)	nicht berechenbar	nicht berechenbar
Telaprevir	28	28 (100)	28 (100)		
Kein Q80K:					
Simeprevir	335	303 (90,4)	315 (94,0)	0,37 [0,19; 0,71]	0,27 [0,11;0,69]
Telaprevir	350	337 (96,3)	344 (98,3)		
Studien mit therapie-naïven Patienten					
PILLAR					
Q80K:					
Simeprevir	6	6 (100,0)	6 (100,0)	nicht berechenbar	nicht berechenbar
Placebo	7	7 (100,0)	7 (100,0)		
Kein Q80K:					
Simeprevir	71	70 (98,6)	70 (98,6)	3,18 [0,32; 31,36]	2,09 [0,19;23,59]
Placebo	69	66 (95,7)	67 (97,1)		
QUEST-1					
Q80K:					
Simeprevir	61	58 (95,1)	58 (95,1)	1,38 [0,22; 8,74]	1,38 [0,22;8,74]
Placebo	30	28 (93,3)	28 (93,3)		
Kein Q80K:					
Simeprevir	201	190 (94,5)	195 (97,0)	0,92 [0,31; 2,72]	1,02 [0,25;4,15]
Placebo	99	94 (94,9)	96 (97,0)		

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs-phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
QUEST-2					
Q80K:					
Simeprevir	26	24 (92,3)	24 (92,3)	0,92 [0,08; 11,17]	0,92 [0,08;11,17]
Placebo	14	13 (92,9)	13 (92,9)		
Kein Q80K:					
Simeprevir	229	220 (96,1)	223 (97,4)	0,65 [0,17; 2,44]	0,32 [0,04;2,72]
Placebo	116	113 (97,4)	115 (99,1)		
*Interaktionstests: p=0,12 nach 12 Wochen / p=0,18 nach der Behandlungsphase °Interaktionstests: nicht berechenbar					

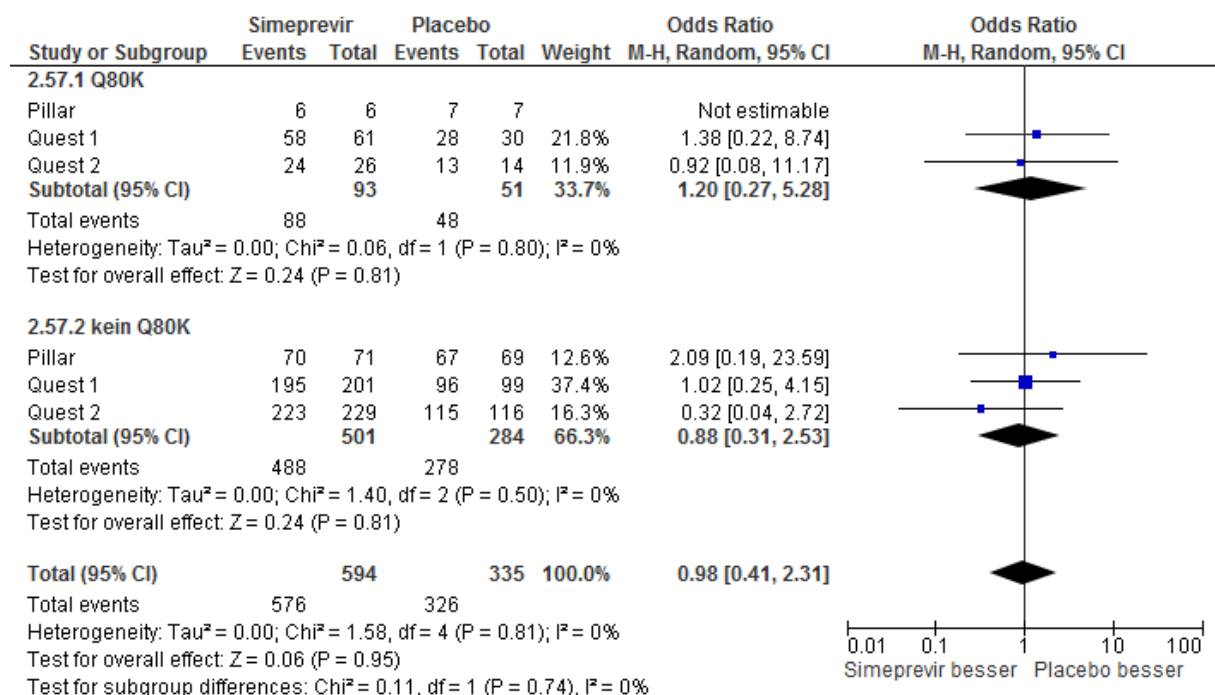


Abbildung 109: Meta-Analyse unerwünschte Ereignisse aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Q80K; Simeprevir versus Placebo

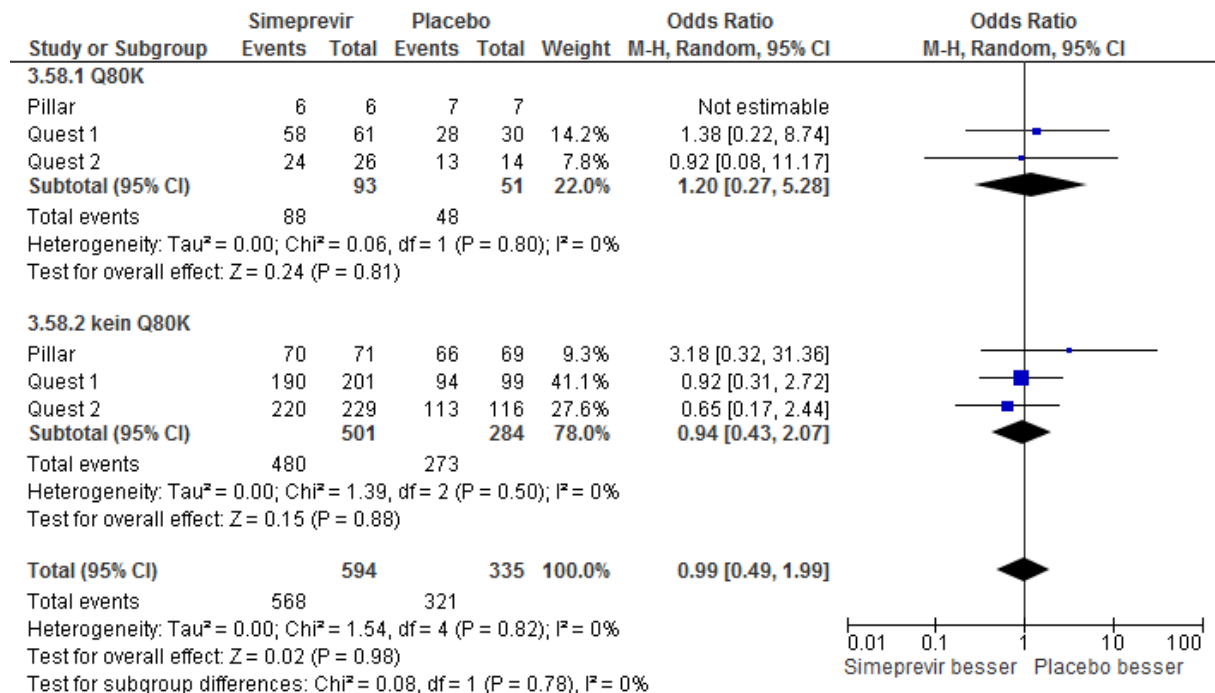


Abbildung 110: Meta-Analyse unerwünschte Ereignisse aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Q80K; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-99: Ergebnisse für UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und während der Behandlungsphase) stratifiziert nach Ländern

Studie	Zu bewertende Arzneimittel N / n (%) 12 Wochen Behandlungsphase		Vergleichstherapie N / n (%) 12 Wochen Behandlungsphase		OR [95%-KI] 12 Wochen Behandlungsphase
Studie mit Relapser					
PROMISE*					
Australien 12 Wochen Behandlungsphase	9	9 (100,0)	7	7 (100,0)	nicht berechenbar
	9	9 (100,0)	7	7 (100,0)	nicht berechenbar
Österreich	12	12 (100,0)	8	8 (100,0)	nicht berechenbar
	12	12 (100,0)	8	8 (100,0)	nicht berechenbar
Belgien	14	14 (100,0)	3	3 (100,0)	nicht berechenbar
	14	14 (100,0)	3	3 (100,0)	nicht berechenbar
Kanada	6	6 (100,0)	8	8 (100,0)	nicht berechenbar
	6	6 (100,0)	8	8 (100,0)	nicht berechenbar
Deutschland	25	25 (100,0)	16	16 (100,0)	nicht berechenbar
	25	25 (100,0)	16	16 (100,0)	nicht berechenbar
Spanien	14	12 (85,7)	8	7 (87,5)	0,86 [0,07;11,26]
	14	13 (92,9)	8	8 (100,0)	0,53 [0,02;14,55]
Frankreich	26	25 (96,2)	6	6 (100,0)	1,31 [0,05;35,97]
	26	25 (96,2)	6	6 (100,0)	1,31 [0,05;35,97]
Großbritannien	18	18 (100,0)	10	10 (100,0)	nicht berechenbar
	18	18 (100,0)	10	10 (100,0)	nicht berechenbar
Italien	13	13 (100,0)	6	6 (100,0)	nicht berechenbar
	13	13 (100,0)	6	6 (100,0)	nicht berechenbar
Neuseeland	14	14 (100,0)	3	3 (100,0)	nicht berechenbar
	14	14 (100,0)	3	3 (100,0)	nicht berechenbar
Polen	41	37 (90,2)	18	16 (88,9)	1,16 [0,19;6,97]
	41	39 (95,1)	18	17 (94,4)	1,15 [0,10;13,52]
Puerto Rico	1	1 (100,0)	-	-	nicht berechenbar
	1	1 (100,0)			nicht berechenbar
Russland	21	20 (95,2)	15	13 (86,7)	3,08 [0,25;37,48]
	21	20 (95,2)	15	13 (86,7)	3,08 [0,25;37,48]
USA	46	45 (97,8)	25	20 (80,0)	11,25 [1,23;102,62]
	46	45 (97,8)	25	21 (84,0)	8,57 [0,90;81,46]
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
Argentinien 12 Wochen Behandlungsphase	16	13 (81,3)	8	8 (100,0)	0,23 [0,01;4,96]
	16	14 (87,5)	8	8 (100,0)	0,34 [0,01;7,98]

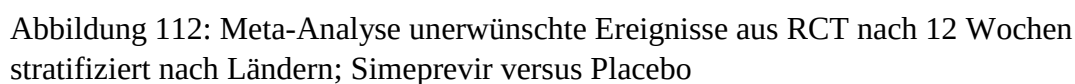
Studie	Zu bewertende Arzneimittel N / n (%) 12 Wochen Behandlungsphase		Vergleichstherapie N / n (%) 12 Wochen Behandlungsphase		OR [95%-KI] 12 Wochen Behandlungsphase
Australien	6	6 (100,0)	9	9 (100,0)	nicht berechenbar
	6	6 (100,0)	9	9 (100,0)	nicht berechenbar
Österreich	8	8 (100,0)	9	9 (100,0)	nicht berechenbar
	8	8 (100,0)	9	9 (100,0)	nicht berechenbar
Belgien	5	5 (100,0)	4	4 (100,0)	nicht berechenbar
	5	5 (100,0)	4	4 (100,0)	nicht berechenbar
Bulgarien	16	16 (100,0)	16	15 (93,8)	3,19 [0,12;84,43]
	16	16 (100,0)	16	15 (93,8)	3,19 [0,12;84,43]
Brasilien	20	18 (90,0)	26	25 (96,2)	0,36 [0,03;4,28]
	20	20 (100,0)	26	26 (100,0)	nicht berechenbar
Kanada	7	7 (100,0)	9	9 (100,0)	nicht berechenbar
	7	7 (100,0)	9	9 (100,0)	nicht berechenbar
Schweiz	5	5 (100,0)	2	2 (100,0)	nicht berechenbar
	5	5 (100,0)	2	2 (100,0)	nicht berechenbar
Tschechien	14	7 (50,0)	25	20 (80,0)	0,25 [0,06;1,05]
	14	9 (64,3)	25	22 (88,0)	0,25 [0,05;1,25]
Deutschland	20	20 (100,0)	16	16 (100,0)	nicht berechenbar
	20	20 (100,0)	16	16 (100,0)	nicht berechenbar
Dänemark	2	2 (100,0)	-		nicht berechenbar
	2	2 (100,0)			nicht berechenbar
Spanien	23	22 (95,7)	17	17 (100,0)	0,43 [0,02;11,18]
	23	22 (95,7)	17	17 (100,0)	0,43 [0,02;11,18]
Frankreich	5	5 (100,0)	10	10 (100,0)	nicht berechenbar
	5	5 (100,0)	10	10 (100,0)	nicht berechenbar
Großbritannien	8	8 (100,0)	13	13 (100,0)	nicht berechenbar
	8	8 (100,0)	13	13 (100,0)	nicht berechenbar
Griechenland	6	6 (100,0)	9	9 (100,0)	nicht berechenbar
	6	6 (100,0)	9	9 (100,0)	nicht berechenbar
Ungarn	15	12 (80,0)	14	11 (78,6)	1,09 [0,18;6,58]
	15	13 (86,7)	14	12 (85,7)	1,08 [0,13;8,95]
Israel	14	14 (100,0)	13	13 (100,0)	nicht berechenbar
	14	14 (100,0)	13	13 (100,0)	nicht berechenbar
Italien	25	24 (96,0)	24	24 (100,0)	0,33 [0,01;8,59]
	25	24 (96,0)	24	24 (100,0)	0,33 [0,01;8,59]
Norwegen	5	5 (100,0)	5	5 (100,0)	nicht berechenbar
	5	5 (100,0)	5	5 (100,0)	nicht berechenbar
Polen	46	45 (97,8)	45	43 (95,6)	2,09 [0,18;23,93]
	46	45 (97,8)	45	45 (100,0)	0,33 [0,01;8,40]
Portugal	10	10 (100,0)	9	9 (100,0)	nicht berechenbar
	10	10 (100,0)	9	9 (100,0)	nicht berechenbar

Studie	Zu bewertende Arzneimittel N / n (%) 12 Wochen Behandlungsphase		Vergleichstherapie N / n (%) 12 Wochen Behandlungsphase		OR [95%-KI] 12 Wochen Behandlungsphase
Rumänien	39	29 (74,4)	43	41 (95,3)	0,14 [0,03;0,69]
	39	33 (84,6)	43	42 (97,4)	0,13 [0,02;1,14]
Schweden	15	15 (100,0)	11	11 (100,0)	nicht berechenbar
	15	15 (100,0)	11	11 (100,0)	nicht berechenbar
USA	49	46 (93,9)	47	47 (100,0)	0,14 [0,01;2,78]
	49	48 (98,0)	47	47 (100,0)	0,34 [0,01;8,57]
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
Australien 12 Wochen Behandlungsphase	6	6 (100,0)	2	2 (100,0)	nicht berechenbar
	6	6 (100,0)	2	2 (100,0)	nicht berechenbar
Österreich	3	3 (100,0)	7	7 (100,0)	nicht berechenbar
	3	3 (100,0)	7	7 (100,0)	nicht berechenbar
Belgien	7	7 (100,0)	5	5 (100,0)	nicht berechenbar
	7	7 (100,0)	5	5 (100,0)	nicht berechenbar
Kanada	4	4 (100,0)	7	7 (100,0)	nicht berechenbar
	4	4 (100,0)	7	7 (100,0)	nicht berechenbar
Deutschland	10	10 (100,0)	14	14 (100,0)	nicht berechenbar
	10	10 (100,0)	14	14 (100,0)	nicht berechenbar
Dänemark	-	-	1	1 (100,0)	nicht berechenbar
			1	1 (100,0)	nicht berechenbar
Spanien	4	4 (100,0)	5	4 (80,0)	3,00 [0,09; 5,17]
	4	4 (100,0)	5	5 (100,0)	nicht berechenbar
Frankreich	10	10 (100,0)	7	7 (100,0)	nicht berechenbar
	10	10 (100,0)	7	7 (100,0)	nicht berechenbar
Norwegen	4	3 (75,0)	3	3 (100,0)	0,33 [0,01;11;34]
	4	3 (75,0)	3	3 (100,0)	0,33 [0,01;11;34]
Neuseeland	1	1 (100,0)	2	2 (100,0)	nicht berechenbar
	1	1 (100,0)	2	2 (100,0)	nicht berechenbar
Polen	8	8 (100,0)	9	8 (88,9)	3,00 [0,11;84,56]
	8	8 (100,0)	9	8 (88,9)	3,00 [0,11;84,56]
Russland	10	10 (100,0)	7	6 (85,7)	4,85 [0,17;137,68]
	10	10 (100,0)	7	6 (85,7)	4,85 [0,17;137,68]
USA	10	10 (100,0)	8	8 (100,0)	nicht berechenbar
	10	10 (100,0)	8	8 (100,0)	nicht berechenbar
QUEST-1					
Australien 12 Wochen Behandlungsphase	21	21 (100,0)	14	14 (100,0)	nicht berechenbar
	21	21 (100,0)	14	14 (100,0)	nicht berechenbar

Studie	Zu bewertende Arzneimittel N / n (%) 12 Wochen Behandlungsphase		Vergleichstherapie N / n (%) 12 Wochen Behandlungsphase		OR [95%-KI] 12 Wochen Behandlungsphase
Kanada	19	19 (100,0)	12	12 (100,0)	nicht berechenbar
	19	19 (100,0)	12	12 (100,0)	nicht berechenbar
Deutschland	8	8 (100,0)	3	3 (100,0)	nicht berechenbar
	8	8 (100,0)	3	3 (100,0)	nicht berechenbar
Spanien	5	4 (80,0)	2	1 (50,0)	4,00 [0,12;1,36]
	5	4 (80,0)	2	1 (50,0)	4,00 [0,12;1,36]
Großbritannien	32	32 (100,0)	9	9 (100,0)	nicht berechenbar
	32	32 (100,0)	9	9 (100,0)	nicht berechenbar
Italien	8	8 (100,0)	5	5 (100,0)	nicht berechenbar
	8	8 (100,0)	5	5 (100,0)	nicht berechenbar
Mexiko	13	13 (100,0)	8	8 (100,0)	nicht berechenbar
	13	13 (100,0)	8	8 (100,0)	nicht berechenbar
Neuseeland	15	15 (100,0)	3	3 (100,0)	nicht berechenbar
	15	15 (100,0)	3	3 (100,0)	nicht berechenbar
Puerto Rico	2	2 (100,0)	2	2 (100,0)	nicht berechenbar
	2	2 (100,0)	2	2 (100,0)	nicht berechenbar
Rumänien	7	7 (100,0)	3	3 (100,0)	nicht berechenbar
	7	7 (100,0)	3	3 (100,0)	nicht berechenbar
Russland	36	31 (86,1)	17	16 (94,1)	0,39 [0,04;3,60]
	36	33 (91,7)	17	16 (94,1)	0,69 [0,07;7,14]
Ukraine	18	14 (77,8)	13	10 (76,9)	1,05 [0,19;5,76]
	18	16 (88,9)	13	11 (84,6)	1,45 [0,18;11,94]
USA	80	76 (95,0)	39	37 (94,9)	1,03 [0,18;5,86]
	80	77 (96,3)	39	38 (97,4)	0,68 [0,07;6,71]
QUEST-2					
Argentinien	17	15 (88,2)	6	6 (100,0)	0,48 [0,02;11,37]
12 Wochen	17	15 (88,2)	6	6 (100,0)	0,48 [0,02;11,37]
Behandlungsphase					
Österreich	13	13 (100,0)	9	9 (100,0)	nicht berechenbar
	13	13 (100,0)	9	9 (100,0)	nicht berechenbar
Belgien	20	20 (100,0)	7	6 (85,7)	9,46 [0;34;261;70]
	20	20 (100,0)	7	7 (100,0)	nicht berechenbar
Bulgarien	10	10 (100,0)	7	7 (100,0)	nicht berechenbar
	10	10 (100,0)	7	7 (100,0)	nicht berechenbar
Brasilien	24	23 (95,8)	13	13 (100,0)	0,58 [0,02;15,26]
	24	24 (100,0)	13	13 (100,0)	nicht berechenbar
Deutschland	26	26 (100,0)	18	18 (100,0)	nicht berechenbar
	26	26 (100,0)	18	18 (100,0)	nicht berechenbar
Spanien	8	6 (75,0)	8	8 (100,0)	0,29 [0,01;8;37]
	8	7 (87,5)	8	8 (100,0)	0,29 [0,01;8;37]

Studie	Zu bewertende Arzneimittel N / n (%) 12 Wochen Behandlungsphase		Vergleichstherapie N / n (%) 12 Wochen Behandlungsphase		OR [95%-KI] 12 Wochen Behandlungsphase
Frankreich	18	18 (100,0)	7	7 (100,0)	nicht berechenbar
	18	18 (100,0)	7	7 (100,0)	nicht berechenbar
Niederlande	4	4 (100,0)	3	3 (100,0)	nicht berechenbar
	4	4 (100,0)	3	3 (100,0)	nicht berechenbar
Polen	45	41 (91,1)	20	19 (95,0)	0,54 [0,06;5,16]
	45	42 (93,3)	20	19 (95,0)	0,74 [0,07;7,55]
Portugal	9	9 (100,0)	8	8 (100,0)	nicht berechenbar
	9	9 (100,0)	8	8 (100,0)	nicht berechenbar
Slowakei	4	4 (100,0)	1	1 (100,0)	nicht berechenbar
	4	4 (100,0)	1	1 (100,0)	nicht berechenbar
Türkei	5	5 (100,0)	2	2 (100,0)	nicht berechenbar
	5	5 (100,0)	2	2 (100,0)	nicht berechenbar
USA	54	52 (96,3)	25	23 (92,0)	2,26 [0,30;17,05]
	54	52 (96,3)	25	24 (96,0)	1,08 [0,09;12,54]
* p-Wert des Interaktionstests p=0,51 nach 12 Wochen / p=0,64 nach Behandlungsphase °Interaktionstests: p=0,62 / p=0,92					





Tabellen und Forest-Plots der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse:

Tabelle 4-100: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Alter

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsen*					
PROMISE					
Alter ≤ 45 Jahre:					
Simeprevir	78	3 (3,8)	6 (7,7)	3,29 [0,17;65,45]	6,37 [0,35;116,19]
Placebo	35	0 (0,0)	0 (0,0)		
Alter 45-65 Jahre:					
Simeprevir	172	0 (0,0)	7 (4,1)	0,08 [0,00;1,50]	0,32 [0,12;0,87]
Placebo	95	3 (3,2)	11 (11,6)		
Alter > 65 Jahre:					
Simeprevir	10	0 (0,0)	1 (10,0)	Nicht berechenbar	1,11 [0,04;34,03]
Placebo	3	0 (0,0)	0 (0,0)		
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
Alter ≤45 Jahre:					
Simeprevir	119	2 (1,7)	6 (5,3)	0,31 [0,06;1,56]	0,41 [0,15;1,13]
Telaprevir	114	6 (5,3)	13 (11,4)		
Alter 45-65 Jahre:					
Simeprevir	252	6 (2,4)	14 (5,6)	0,23 [0,09;0,58]	0,34 [0,18;0,64]
Telaprevir	255	24 (9,4)	38 (14,9)		
Alter >65 Jahre:					
Simeprevir	8	0	1 (12,5)	0,21 [0,01;4,61]	0,57 [0,05;6,61]
Telaprevir	15	3 (20,0)	3 (20,0)		
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
Alter ≤ 45 Jahre:					
Simeprevir	34	1 (2,9)	1 (2,9)	0,21 [0,02;1,86]	0,14 [0,02;1,19]
Placebo	39	5 (12,8)	7 (17,9)		
Alter 45-65 Jahre:					
Simeprevir	41	2 (4,9)	2(4,9)	0,87 [0,12;6,53]	0,56 [0,09;3,58]
Placebo	36	2 (5,6)	3 (8,3)		
Alter > 65 Jahre:					
Simeprevir	2	1 (50,0)	1 (50,0)	5,00 [0,11;220,62]	5,00 [0,11;220,62]
Placebo	2	0 (0,0)	0 (0,0)		

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
QUEST-1					
Alter ≤ 45 Jahre:					
Simeprevir	115	3 (2,6)	4 (3,5)	1,39 [0,14;13,71]	1,87 [0,20;17,18]
Placebo	53	1 (1,9)	1 (1,9)		
Alter 45-65 Jahre:					
Simeprevir	143	4 (2,8)	6 (4,2)	0,52 [0,13;2,13]	0,43 [0,14;1,33]
Placebo	76	4 (5,3)	7 (9,2)		
Alter > 65 Jahre:					
Simeprevir	6	0 (0,0)	0 (0,0)	nicht berechenbar	nicht berechenbar
Placebo	1	0 (0,0)	0 (0,0)		
QUEST-2					
Alter ≤ 45 Jahre:					
Simeprevir	122	4 (3,3)	8 (6,6)	1,93 [0,21;17,68]	1,29 [0,33;5,04]
Placebo	58	1 (1,7)	3 (5,2)		
Alter 45-65 Jahre:					
Simeprevir	130	2 (1,5)	8 (6,2)	1,11 [0,10;12,45]	0,61 [0,21;1,75]
Placebo	72	1 (1,4)	7 (9,7)		
Alter > 65 Jahre:					
Simeprevir	5	0 (0,0)	0 (0,0)	nicht berechenbar	nicht berechenbar
Placebo	4	0 (0,0)	0 (0,0)		
*Interaktionstests: p=0,08 nach 12 Wochen / p=0,14 nach der Behandlungsphase °Interaktionstests: p=0,95 / p=0,88					

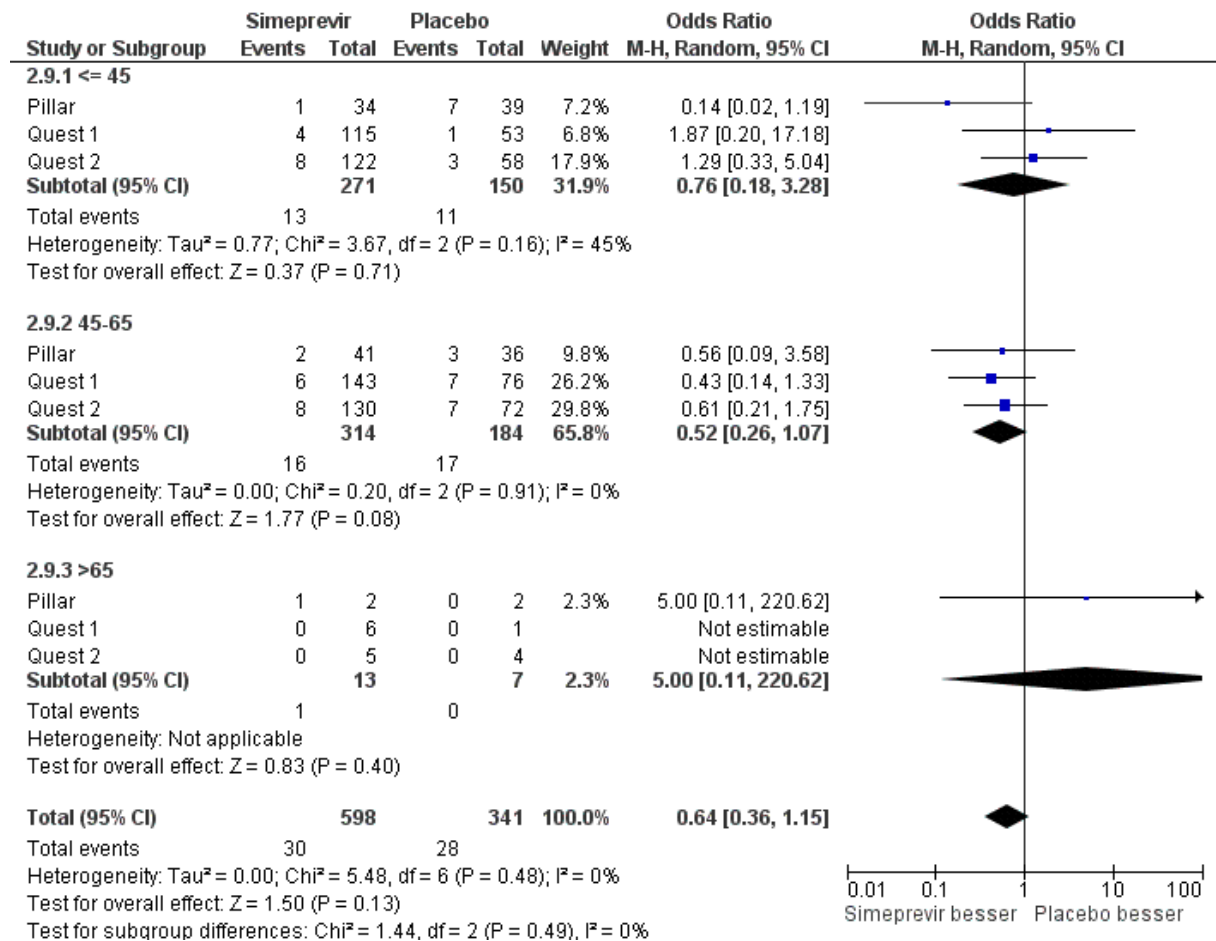


Abbildung 113: Meta-Analyse schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Alter; Simeprevir versus Placebo

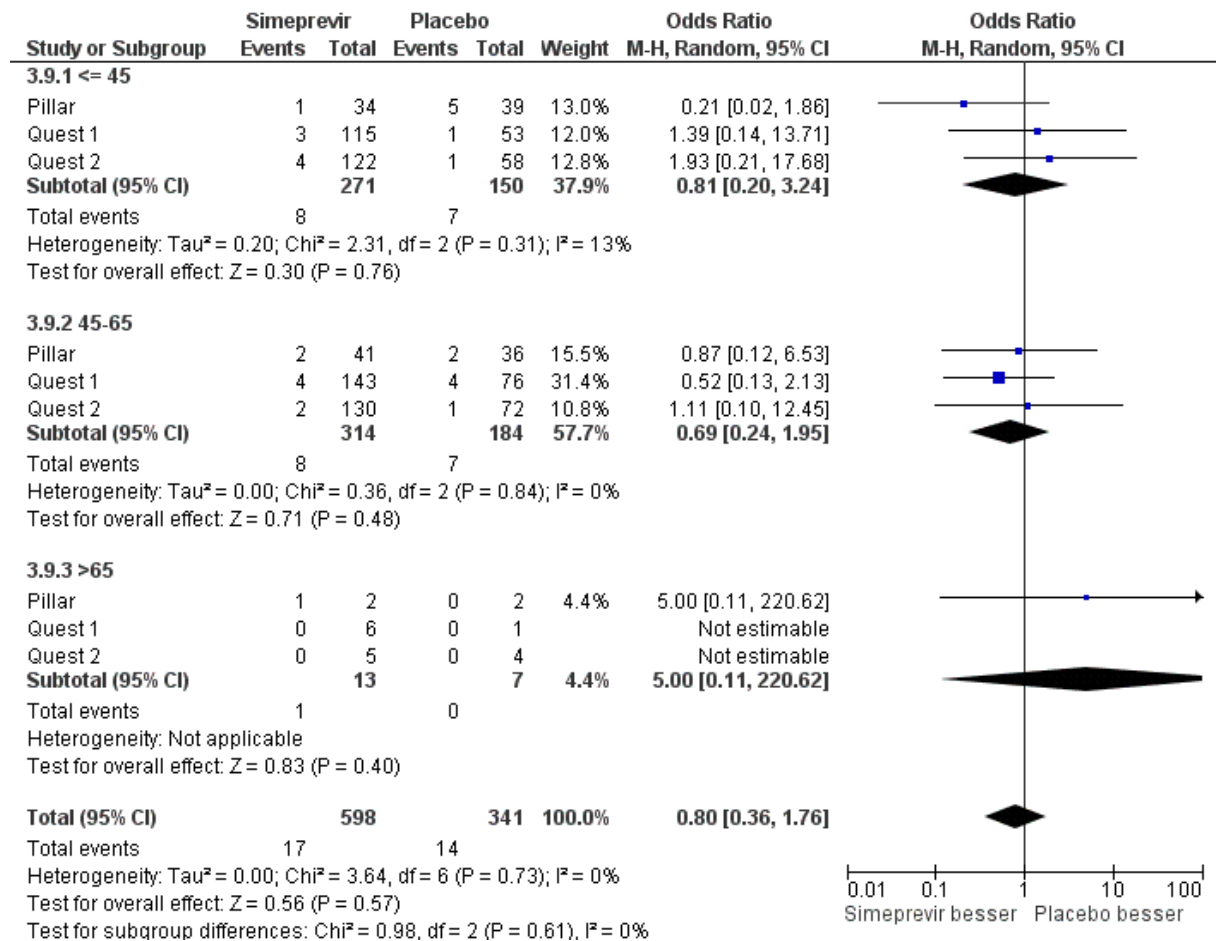


Abbildung 114: Meta-Analyse schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Alter; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-101: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Geschlecht

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95 %-KI]	Odds Ratio [95 %-KI]
Studie mit Relapsern*					
PROMISE					
männlich:					
Simeprevir	179	2 (1,1)	5 (2,8)	0,29 [0,05;1,75]	0,22 [0,07;0,69]
Placebo	79	3 (3,8)	9 (11,4)		
weiblich:					
Simeprevir	81	1 (1,2)	9 (11,1)	2,03 [0,08;50,78]	3,25 [0,67;15,67]
Placebo	54	0 (0,0)	2 (3,7)		
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
männlich:					
Simeprevir	243	7 (2,9)	14 (5,8)	0,57 [0,22;1,50]	0,48 [0,24;0,96]
Telaprevir	223	11 (4,9)	25 (11,2)		
weiblich:					
Simeprevir	136	1 (0,7)	8 (5,9)	0,05 [0,01;0,35]	0,28 [0,13;0,65]
Telaprevir	161	22 (13,7)	29 (18,0)		
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
männlich:					
Simeprevir	43	2 (4,7)	2 (4,7)	1,85 [0,16;21,28]	0,59 [0,09;3,70]
Placebo	39	1 (2,6)	3 (7,7)		
weiblich:					
Simeprevir	34	2 (5,9)	2 (5,9)	0,33 [0,06; ,78]	0,28 [0,05;1,44]
Placebo	38	6 (15,8)	7 (18,4)		
QUEST-1					
männlich:					
Simeprevir	148	2 (1,4)	4 (2,7)	0,49 [0,07;3,57]	0,49 [0,12;2,00]
Placebo	74	2 (2,7)	4 (5,4)		
weiblich:					
Simeprevir	116	5 (4,3)	6 (5,2)	0,80 [0,18;3,46]	0,71 [0,19;2,62]
Placebo	56	3 (5,4)	4 (7,1)		

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
QUEST-2					
männlich:					
Simeprevir	140	4 (2,9)	8 (5,7)	1,10 [0,20;6,16]	1,11 [0,32;3,80]
Placebo	77	2 (2,6)	4 (5,2)		
weiblich:					
Simeprevir	117	2 (1,7)	8 (6,8)	2,49 [0,12;52,71]	0,62 [0,21;1,89]
Placebo	57	0 (0,0)	6 (10,5)		
*Interaktionstests: p=0,30 nach 12 Wochen / p=0,007 nach der Behandlungsphase °Interaktionstests: p=0,03 / p=0,33					

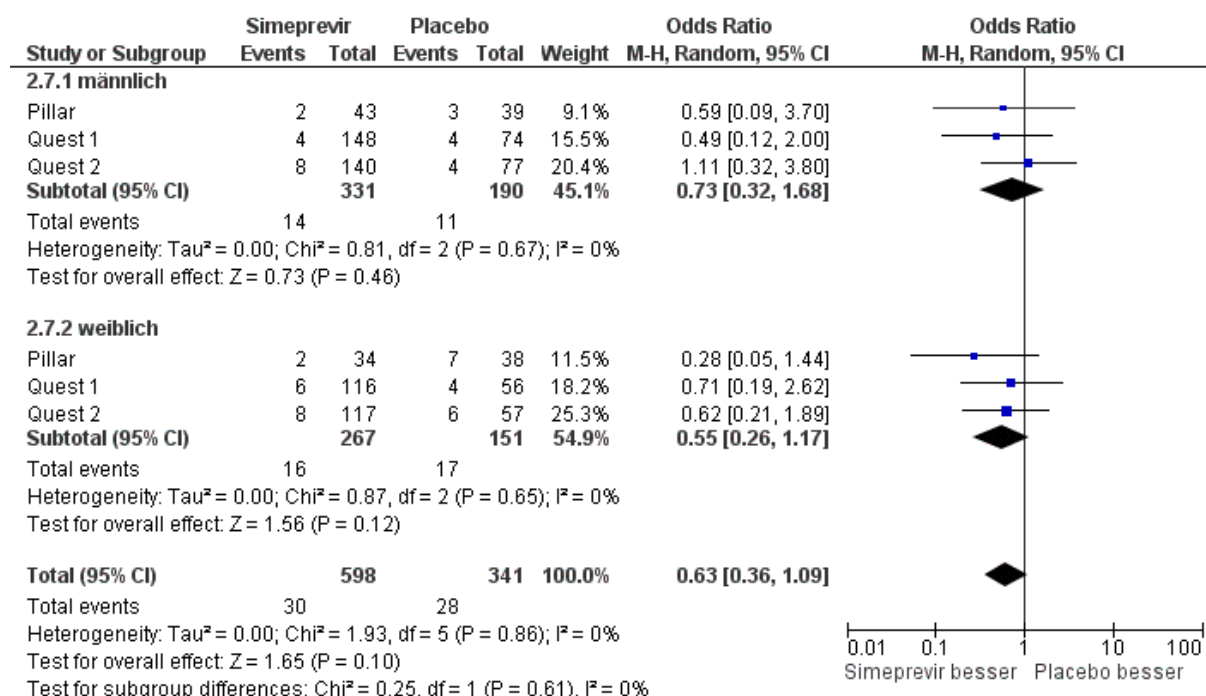


Abbildung 115: Meta-Analyse schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Geschlecht; Simeprevir versus Placebo

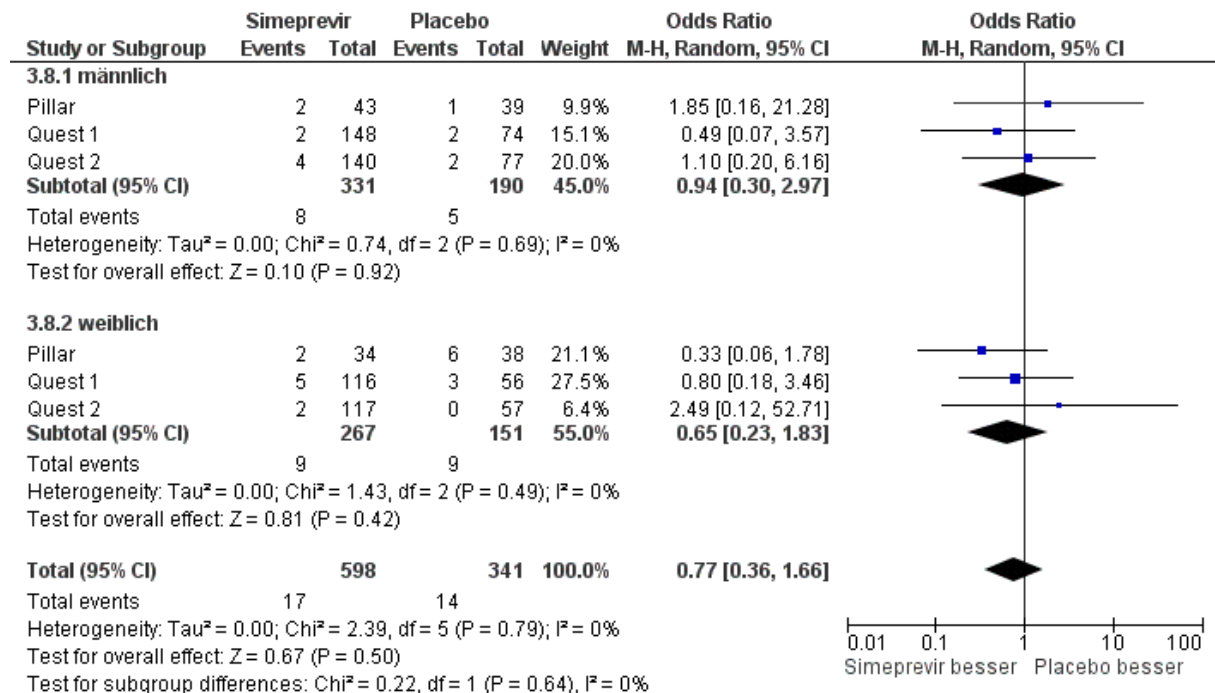


Abbildung 116: Meta-Analyse schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Geschlecht; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-102: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Metavir Score

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungsphase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsern*					
PROMISE					
F0-F2:					
Simeprevir	167	2 (1,2)	9 (5,4)	1,18 [0,11;13,14]	0,87 [0,30;2,53]
Placebo	98	1 (1,0)	6 (6,1)		
F3-F4:					
Simeprevir	83	1 (1,2)	4 (4,8)	0,20 [0,02;2,23]	0,29 [0,07;1,17]
Placebo	34	2 (5,9)	5 (14,7)		
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
F0-F2:					
Simeprevir	173	3 (1,7)	10 (5,8)	0,14 [0,04;0,50]	0,39 [0,18;0,84]
Telaprevir	184	20 (10,9)	25 (13,6)		
F3-F4:					
Simeprevir	138	3 (2,2)	8 (5,8)	0,25 [0,07; 0,91]	0,30 [0,13;0,70]
Telaprevir	148	12 (8,1)	25 (16,9)		
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
F0-F2:					
Simeprevir	70	4 (5,7)	4 (5,7)	0,55 [0,15;1,95]	0,41 [0,12;1,40]
Placebo	70	7 (10,0)	9 (12,9)		
F3-F4:					
Simeprevir	7	0 (0,0)	0 (0,0)	Nicht berechenbar	0,29 [0,01;8,39]
Placebo	7	0 (0,0)	1 (14,3)		
QUEST-1					
F0-F2:					
Simeprevir	182	5 (2,7)	7 (3,8)	1,24 [0,24;6,53]	1,16 [0,29;4,60]
Placebo	90	2 (2,2)	3 (3,3)		
F3-F4:					
Simeprevir	76	2 (2,6)	3 (3,9)	0,33 [0,05;2,08]	0,29 [0,07;1,27]
Placebo	40	3 (7,5)	5 (12,5)		

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
QUEST-2					
F0-F2:					
Simeprevir	195	4 (2,1)	8 (4,1)	2,12 [0,23;19,18]	0,68 [0,23;2,03]
Placebo	102	1 (1,0)	6 (5,9)		
F3-F4:					
Simeprevir	53	1 (1,9)	5 (9,4)	0,60 [0,04;9,87]	0,73 [0,18;2,94]
Placebo	32	1 (3,1)	4 (12,5)		
*Interaktionstests: p=0,30 nach 12 Wochen / p=0,22 nach der Behandlungsphase °Interaktionstests: p=0,54 / p=0,66					

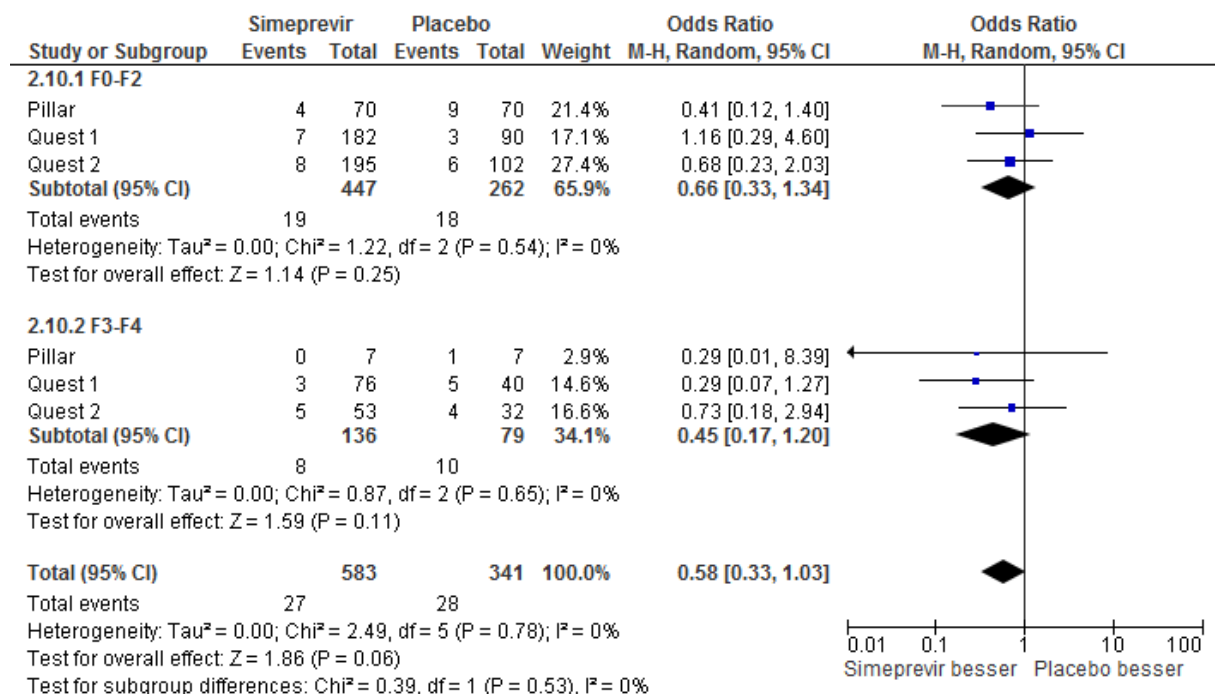


Abbildung 117: Meta-Analyse schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Metavir Score; Simeprevir versus Placebo

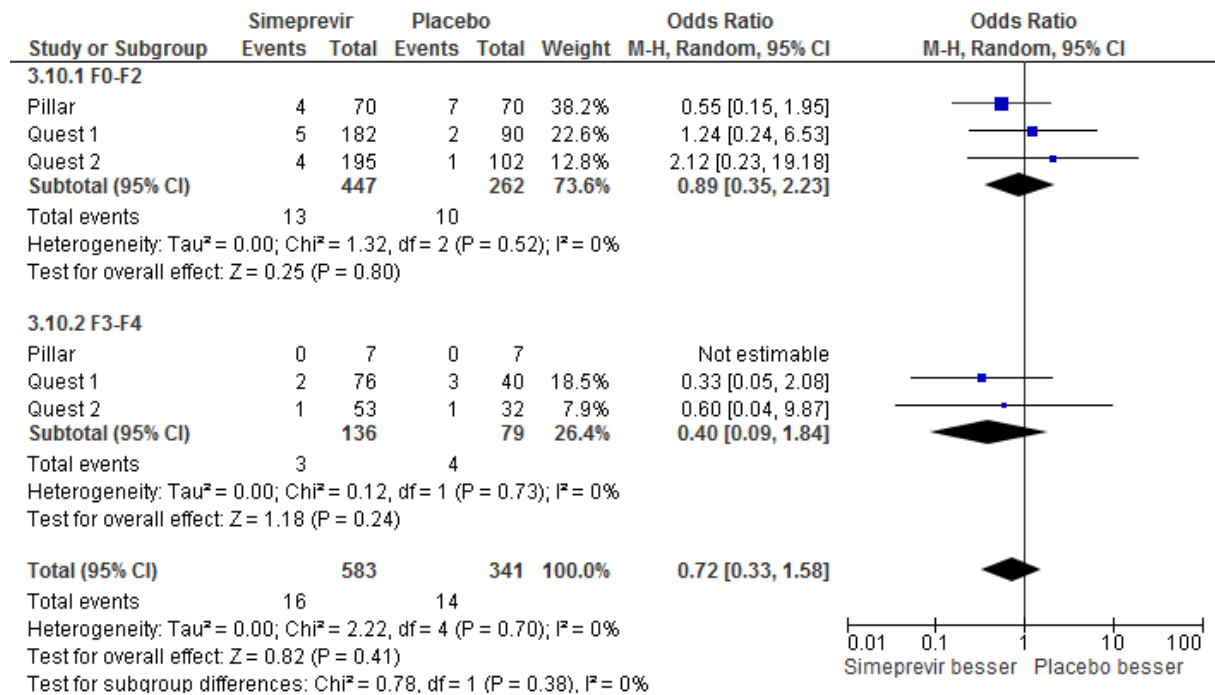


Abbildung 118: Meta-Analyse schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Metavir Score; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-103: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Viruslast

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95 %-KI]	Odds Ratio [95 %-KI]
Studie mit Relapsern*					
PROMISE					
≤800.000					
Simeprevir	41	0 (0,0)	0 (0,0)	nicht berechenbar	0,10 [0,00;2,26]
Placebo	23	0 (0,0)	2 (8,7)		
>800.000					
Simeprevir	219	3 (1,4)	14 (6,4)	0,50 [0,10;2,50]	0,77 [0,32;1,83]
Placebo	110	3 (2,7)	9 (8,2)		
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
≤800.000					
Simeprevir	44	1 (2,3)	1 (2,3)	0,14 [0,02;1,21]	0,09 [0,07;0,76]
Telaprevir	50	7 (14,0)	10 (20,0)		
>800.000					
Simeprevir	335	7 (2,1)	21 (6,3)	0,25 [0,11;0,59]	0,44 [0,26;0,76]
Telaprevir	334	26 (7,8)	44 (13,2)		
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
≤800.000					
Simeprevir	8	0 (0,0)	0 (0,0)	0,53 [0,02;14,55]	0,29 [0,01;6,93]
Placebo	14	1 (7,1)	2 (14,3)		
>800.000					
Simeprevir	69	4 (5,8)	4 (5,8)	0,58 [0,16;2,18]	0,42 [0,12;1,48]
Placebo	63	6 (9,5)	8 (12,7)		
QUEST-1					
≤800.000					
Simeprevir	46	2 (4,3)	3 (6,5)	0,73 [0,10;5,44]	1,12 [0,18;7,08]
Placebo	34	2 (5,9)	2 (5,9)		
>800.000					
Simeprevir	218	5 (2,3)	7 (3,2)	0,73 [0,17;3,11]	0,50 [0,16;1,52]
Placebo	96	3 (3,1)	6 (6,3)		

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
QUEST-2					
≤800.000					
Simeprevir	58	0 (0,0)	3 (5,2)	nicht berechenbar	0,44 [0,09;2,07]
Placebo	36	0 (0,0)	4 (11,1)		
>800.000					
Simeprevir	199	6 (3,0)	13 (6,5)	1,49 [0,30;7,53]	1,07 [0,39;2,91]
Placebo	98	2 (2,0)	6 (6,1)		
*Interaktionstests: p= nicht berechenbar nach 12 Wochen / p=0,22 nach der Behandlungsphase °Interaktionstests: p=0,63 / p=0,16					

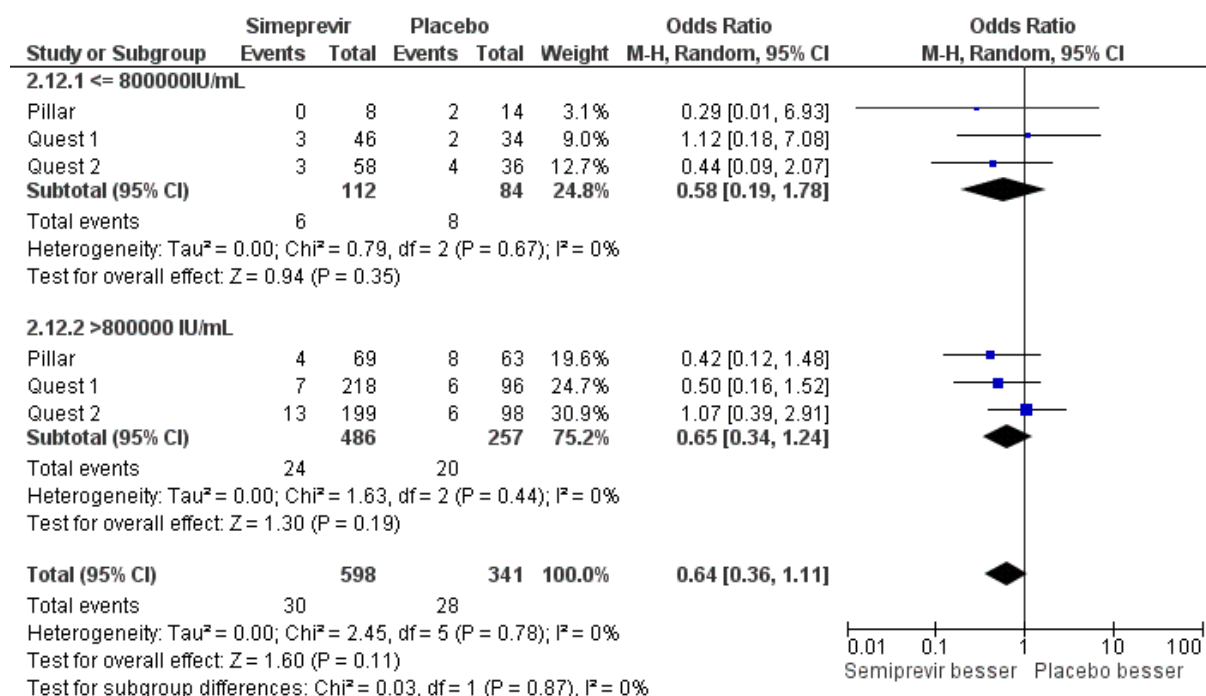


Abbildung 119: Meta-Analyse schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Viruslast; Simeprevir versus Placebo

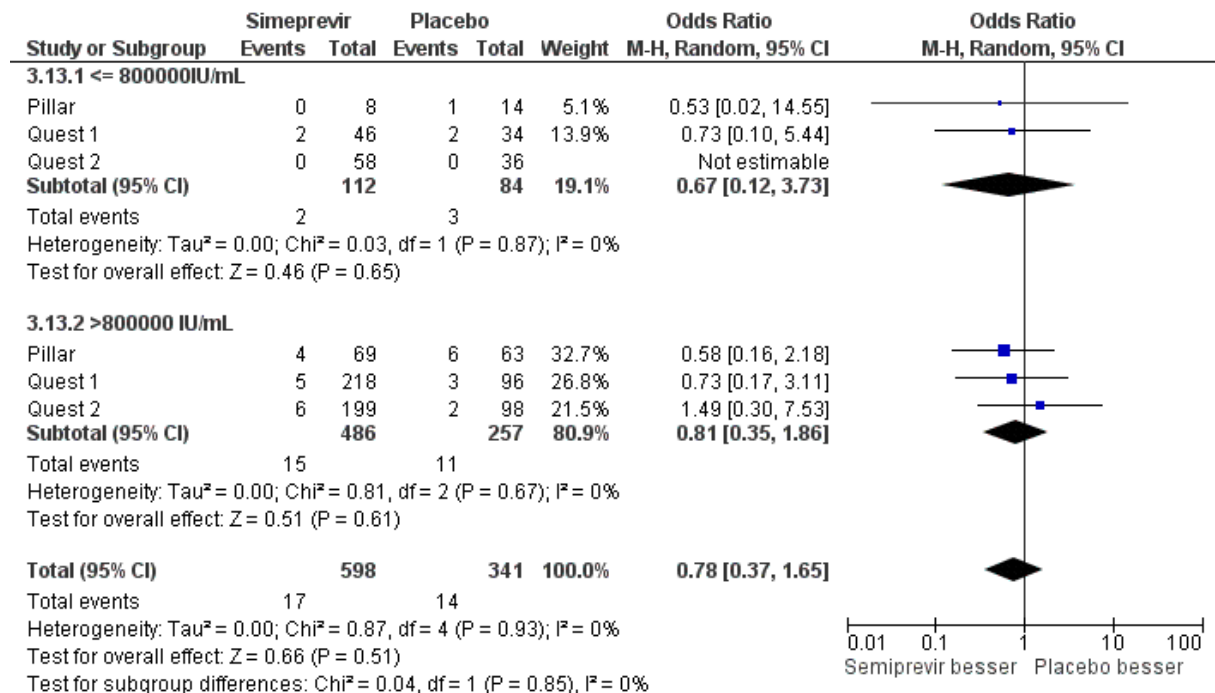


Abbildung 120: Meta-Analyse schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Viruslast; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-104: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Genotyp

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlung s-phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsern*					
PROMISE					
Genotyp 1a:					
Simeprevir	111	2 (1,8)	6 (5,4)	0,97	0,71 [0,19;2,65]
Placebo	54	1 (1,9)	4 (7,4)	[0,09;10,97]	
Genotyp 1b:					
Simeprevir	149	1 (0,7)	8 (5,4)	0,26 [0,02;2,91]	0,58 [0,20;1,67]
Placebo	79	2 (2,5)	7 (8,9)		
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
Genotyp 1a:					
Simeprevir	164	5 (3,0)	10 (6,1)	0,48 [0,16;1,45]	0,40 [0,18;0,87]
Telaprevir	164	10 (6,1)	23 (14,0)		
Genotyp 1b:					
Simeprevir	215	3 (1,4)	12 (5,6)	0,12 [0,04;0,41]	0,36 [0,18;0,72]
Telaprevir	220	23 (5,6)	31 (14,1)		
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
Genotyp 1a:					
Simeprevir	37	1 (2,7)	1 (2,7)	0,18 [0,02;1,71]	0,09 [0,01;0,79]
Placebo	30	4 (13,3)	7 (23,3)		
Genotyp 1b:					
Simeprevir	38	2 (5,3)	2 (5,3)	0,81 [0,13;5,14]	0,81 [0,13;5,14]
Placebo	47	3 (6,4)	3 (6,4)		
QUEST-1					
Genotyp 1a:					
Simeprevir	147	5 (3,4)	8 (5,4)	0,62 [0,16;2,37]	0,65 [0,22;1,95]
Placebo	74	4 (5,4)	6 (8,1)		
Genotyp 1b:					
Simeprevir	117	2 (1,7)	2 (1,7)	0,96	0,47 [0,06;3,42]
Placebo	56	1 (1,8)	2 (3,6)	[0,08;10,78]	

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlung s-phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
QUEST-2					
Genotyp 1a:					
Simeprevir	107	3 (2,8)	8 (7,5)	3,85	1,07 [0,31;3,72]
Placebo	57	0 (0,0)	4 (7,0)	[0,20;75,88]	
Genotyp 1b:					
Simeprevir	150	3 (2,0)	8 (5,3)	0,77 [0,13;4,68]	0,67 [0,22;2,00]
Placebo	77	2 (2,6)	6 (7,8)		
*Interaktionstests: p=0,45 nach 12 Wochen / p=0,81 nach der Behandlungsphase °Interaktionstests: p=0,10 / p=0,85					

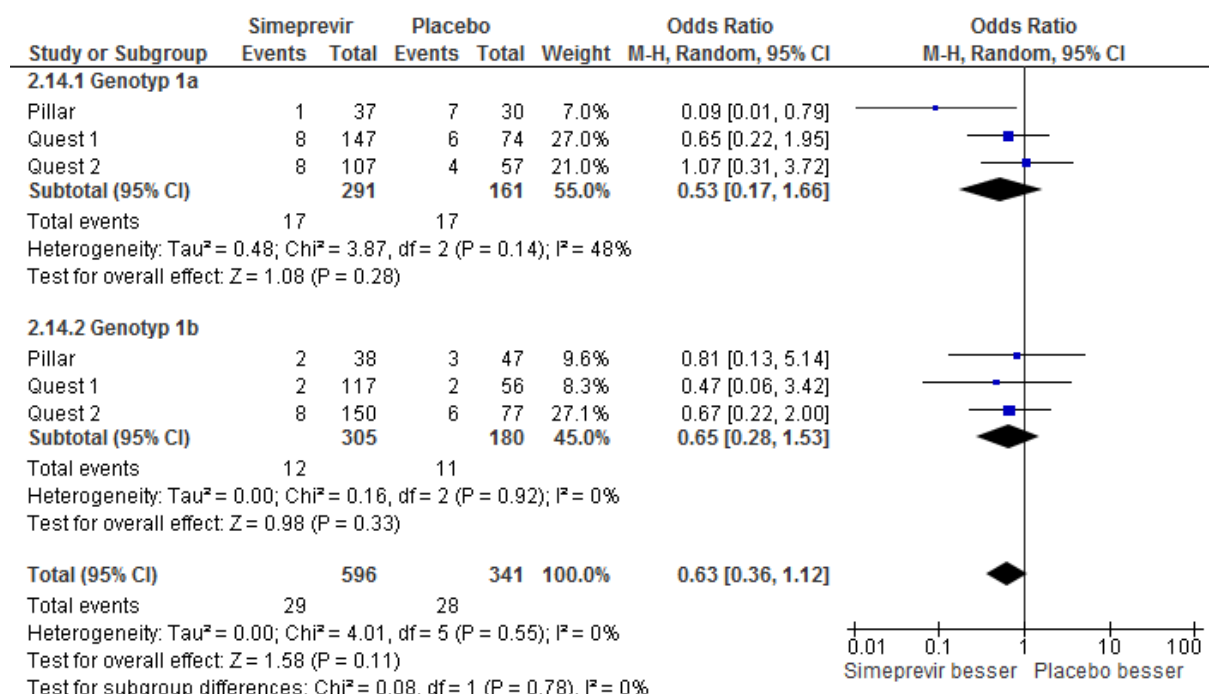


Abbildung 121: Meta-Analyse schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Genotyp; Simeprevir versus Placebo

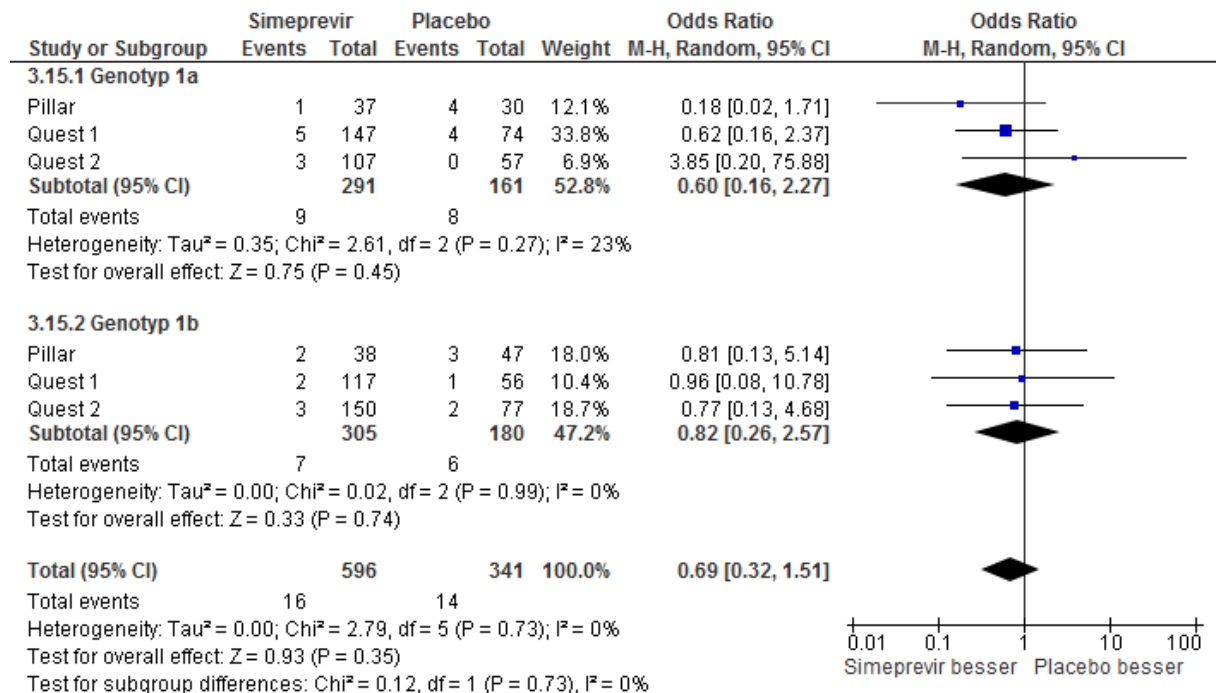


Abbildung 122: Meta-Analyse schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Genotyp; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-105: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Q80K

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95 %-KI]	Odds Ratio [95 %-KI]
Studie mit Relapsern*					
PROMISE					
Q80K:					
Simeprevir	31	0 (0,0)	2 (6,5)	Nicht berechenbar	3,47 [0;16;76,23]
Placebo	20	0 (0,0)	0 (0,0)		
Kein Q80K:					
Simeprevir	226	3 (1,3)	11 (4,9)	0,49 [0,10;2,48]	0,47 [0,20;1,13]
Placebo	113	3 (2,7)	11 (9,7)		
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
Q80K:					
Simeprevir	38	1 (2,6)	2 (5,3)	0,73 [0,04;12,19]	1,50 [0,13;17,41]
Telaprevir	28	1 (3,6)	1 (3,6)		
Kein Q80K:					
Simeprevir	335	7 (2,1)	20 (6,0)	0,21 [0,09;0,49]	0,36 [0,21;0,61]
Telaprevir	350	32 (9,1)	53 (15,1)		
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
Q80K:					
Simeprevir	6	0 (0,0)	0 (0,0)	0,10 [0,00;2,42]	0,10 [0,00;2,42]
Placebo	7	3 (42,9)	3 (42,9)		
Kein Q80K:					
Simeprevir	71	4 (5,6)	4 (5,6)	0,97 [0,23;4,04]	0,53 [0,15;1,89]
Placebo	69	4 (5,8)	7 (10,1)		
QUEST-1					
Q80K:					
Simeprevir	61	4 (6,6)	4 (6,6)	2,04 [0,22;19,05]	2,04 [0,22;19,05]
Placebo	30	1 (3,3)	1 (3,3)		
Kein Q80K:					
Simeprevir	201	2 (1,0)	5 (2,5)	0,24 [0,04;1,33]	0,34 [0,10;1,08]
Placebo	99	4 (4,0)	7 (7,1)		

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95 %-KI]	Odds Ratio [95 %-KI]
QUEST-2					
Q80K:					
Simeprevir	26	0 (0,0)	2 (7,7)	nicht berechenbar	1,08 [0,09;13,11]
Placebo	14	0 (0,0)	1 (7,1)		
Kein Q80K:					
Simeprevir	229	6 (2,6)	14 (6,1)	1,53 [0,30;7,72]	0,77 [0,32;1,85]
Placebo	116	2 (1,7)	9 (7,8)		
*Interaktionstests: nicht berechenbar nach 12 Wochen / p=0,22 nach der Behandlungsphase °Interaktionstests: p=0,41 / p=0,26					

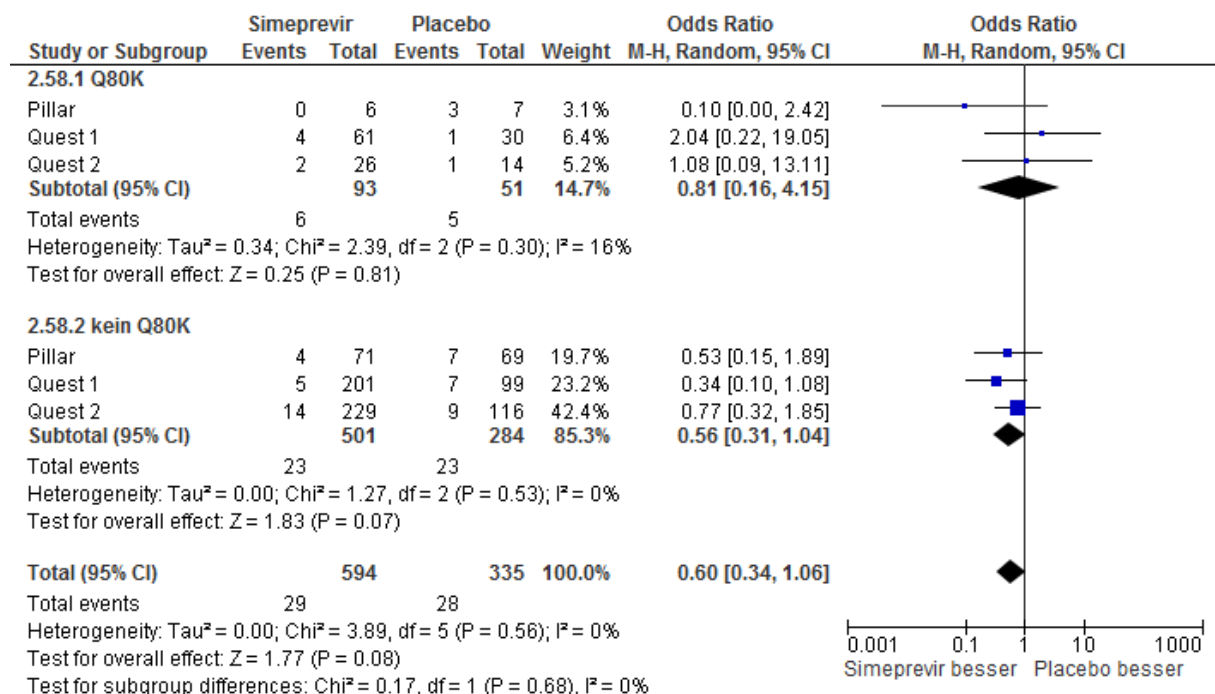


Abbildung 123: Meta-Analyse schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Q80K; Simeprevir versus Placebo

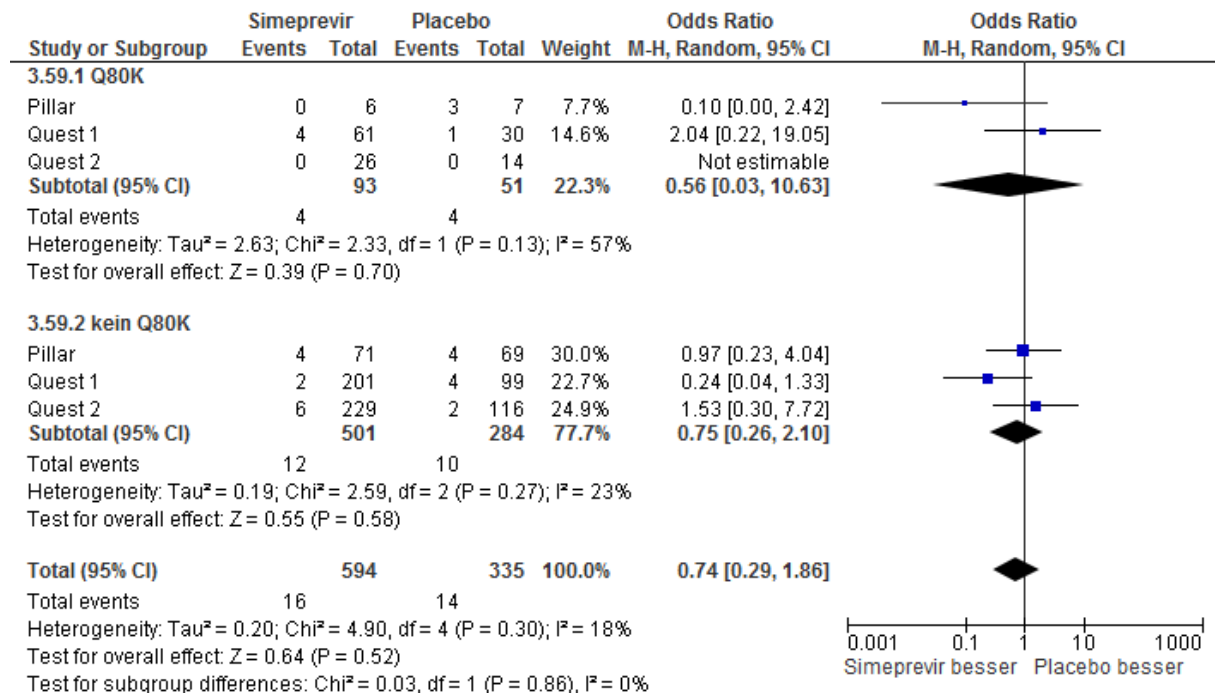


Abbildung 124: Meta-Analyse schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Q80K; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-106: Ergebnisse für SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und während der Behandlungsphase) stratifiziert nach Ländern

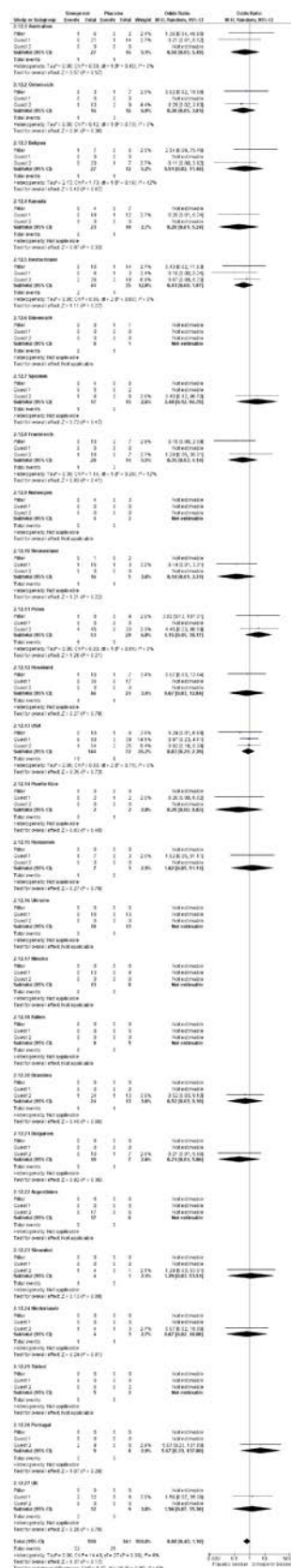
Studie	Zu bewertende Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		OR [95%-KI]
Studie mit Relapser					
PROMISE*					
Australien 12 Wochen Behandlungsphase	9	0 (0,0)	7	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	9	0 (0,0)	7	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Österreich	12	0 (0,0)	8	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	12	0 (0,0)	8	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Belgien	14	0 (0,0)	3	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	14	2 (14,3)	3	2 (66,7)	0,08 [0,00;1,41]
Kanada	6	0 (0,0)	8	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	6	1 (16,7)	8	0 (0,0)	4,64 [0,16;135,57]
Deutschland	25	1 (4,0)	16	0 (0,0)	2,02 [0,08;52,68]
	25	2 (8,0)	16	2 (12,5)	0,61 [0,08;4,82]
Spanien	14	0 (0,0)	8	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	14	0 (0,0)	8	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Frankreich	26	1 (3,8)	6	1 (16,7)	0,20 [0,01;3,76]
	26	2 (7,7)	6	2 (33,3)	0,17 [0,02;1,55]

Studie	Zu bewertende Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		OR [95%-KI]
Großbritannien	18	1 (5,6)	10	0 (0,0)	1,80 [0,07;48,36]
	18	1 (5,6)	10	1 (10)	0,53 [0,03;9,50]
Italien	13	0 (0,0)	6	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	13	1 (7,7)	6	0 (0,0)	1,56 [0,06;43,93]
Neuseeland	14	0 (0,0)	3	1 (33,3)	0,06 [0,00;1,85]
	14	2 (14,3)	3	1 (33,3)	0,33 [0,02;5,64]
Polen	41	0 (0,0)	18	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	41	2 (4,9)	18	1 (5,6)	0,87 [0,07;10,28]
Puerto Rico	1	0 (0,0)	-	-	Nicht berechenbar
	1	0 (0,0)			Nicht berechenbar
Russland	21	0 (0,0)	15	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	21	0 (0,0)	15	0 (0,0)	Nicht berechenbar
USA	46	0 (0,0)	25	1 (4,0)	0,18 [0,01;4,47]
	46	1 (2,2)	25	2 (8,0)	0,26 [0,02;2,97]
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
Argentinien	16	0 (0,0)	8	1 (12,5)	0,15 [0,01;4,17]
12 Wochen	16	0 (0,0)	8	2 (25,0)	0,08 [0,00;1,87]
Behandlungsphase					
Australien	6	1 (16,7)	9	1 (11,1)	1,60 [0,08; 31,77]
	6	1 (16,7)	9	3 (33,3)	0,40 [0,03; 5,15]
Österreich	8	0 (0,0)	9	1 (11,1)	0,33 [0,01;9,40]
	8	0 (0,0)	9	2 (22,2)	0,18 [0,01;4,29]
Belgien	5	0 (0,0)	4	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	5	0 (0,0)	4	1 (25,0)	0,21 [0,01;6,82]
Bulgarien	16	5 (31,3)	16	1 (6,3)	6,82 [0,69;66,90]
	16	5 (31,3)	16	1 (6,3)	6,82 [0,69;66,90]
Brasilien	20	0 (0,0)	26	2 (7,7)	0,24 [0,01;5,27]
	20	0 (0,0)	26	4 (15,4)	0,12 [0,01;2,41]
Kanada	7	0 (0,0)	9	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	7	0 (0,0)	9	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Schweiz	5	1 (20,0)	2	0 (0,0)	1,67 [0,05;58,28]
	5	1 (20,0)	2	0 (0,0)	1,67 [0,05;58,28]
Tschechien	14	0 (0,0)	25	2 (8,0)	0,32 [0,01;7,24]
	14	0 (0,0)	25	2 (8,0)	0,32 [0,01;7,24]
Deutschland	20	1 (5,0)	16	4 (25,0)	0,16 [0,02;1,59]
	20	1 (5,0)	16	4 (25,0)	0,16 [0,02;1,59]
Dänemark	2	0 (0,0)	-		Nicht berechenbar
	2	0 (0,0)			Nicht berechenbar
Spanien	23	0 (0,0)	17	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	23	1 (4,3)	17	2 (11,8)	0,34 [0,03;4,11]

Studie	Zu bewertende Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		OR [95%-KI]
Frankreich	5	0 (0,0)	10	1 (10,0)	0,58 [0,02;16,72]
	5	0 (0,0)	10	2 (20,0)	0,31 [0,01;7,74]
Großbritannien	8	0 (0,0)	13	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	8	1 (12,5)	13	1 (7,7)	1,71 [0,09;31,92]
Griechenland	6	0 (0,0)	9	3 (33,3)	0,14 [0,01;3,35]
	6	1 (16,7)	9	4 (44,4)	0,25 [0,02;3,10]
Ungarn	15	0 (0,0)	14	2 (14,3)	0,16 [0,01;3,68]
	15	0 (0,0)	14	3 (21,4)	0,11 [0,00;2,26]
Israel	14	1 (7,1)	13	3 (23,1)	0,26 [0,02;2,85]
	14	2 (14,3)	13	3 (23,1)	0,56 [0,08;4,01]
Italien	25	0 (0,0)	24	1 (4,2)	0,31 [0,01;7,92]
	25	1 (4,0)	24	2 (8,3)	0,46 [0,04;5,41]
Norwegen	5	1 (20,0)	5	1 (20,0)	1,00 [0,05;22,18]
	5	1 (20,0)	5	2 (40,0)	0,38 [0,02;6,35]
Polen	46	1 (2,2)	45	1 (2,2)	0,98 [0,06;16,12]
	46	7 (15,2)	45	1 (2,2)	7,90 [0,93;67,07]
Portugal	10	0 (0,0)	9	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	10	0 (0,0)	9	1 (11,1)	0,27 [0,01;7,51]
Rumänien	39	0 (0,0)	43	3 (7,0)	0,15 [0,01;2,93]
	39	1 (2,6)	43	4 (9,3)	0,26 [0,03;2,40]
Schweden	15	1 (6,7)	11	1 (9,1)	0,71 [0,04;12,83]
	15	1 (6,7)	11	2 (18,2)	0,32 [0,03;4,09]
USA	49	0 (0,0)	47	1 (2,1)	0,31 [0,01;7,88]
	49	2 (4,1)	47	4 (8,5)	0,46 [0,08;2,62]
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
Australien 12 Wochen Behandlungsphase	6	1 (16,7)	2	0 (0,0)	1,36 [0,04;46,65]
	6	1 (16,7)	2	0 (0,0)	1,36 [0,04;46,65]
Österreich	3	0 (0,0)	7	1 (14,3)	0,62 [0,02;19,58]
	3	0 (0,0)	7	1 (14,3)	0,62 [0,02;19,58]
Belgien	7	1 (14,3)	5	0 (0,0)	2,54 [0,09;75,76]
	7	1 (14,3)	5	0 (0,0)	2,54 [0,09;75,76]
Kanada	4	0 (0,0)	7	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	4	0 (0,0)	7	1 (14,3)	0,48 [0,02;14,70]
Deutschland	10	0 (0,0)	14	1 (7,1)	0,43 [0,02;11,63]
	10	0 (0,0)	14	1 (7,1)	0,43 [0,02;11,63]
Dänemark	-	-	1	1 (100,0)	Nicht berechenbar
	-	-	1	1 (100,0)	Nicht berechenbar
Spanien	4	0 (0,0)	5	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	4	0 (0,0)	5	0 (0,0)	Nicht berechenbar

Studie	Zu bewertende Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		OR [95%-KI]
Frankreich	10	0 (0,0)	7	2 (28,6)	0,10 [0,00;2,59]
	10	0 (0,0)	7	2 (28,6)	0,10 [0,00;2,59]
Norwegen	4	0 (0,0)	3	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	4	0 (0,0)	3	2 (66,7)	0,15 [0,01;1,98]
Neuseeland	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Polen	8	1 (12,5)	9	0 (0,0)	3,80 [0,13;107,31]
	8	1 (12,5)	9	0 (0,0)	3,80 [0,13;107,31]
Russland	10	1 (10)	7	1 (14,3)	0,67 [0,03;12,84]
	10	1 (10)	7	1 (14,3)	0,67 [0,03;12,84]
USA	10	0 (0,0)	8	1 (12,5)	0,24 [0,01;6,69]
	10	0 (0,0)	8	1 (12,5)	0,24 [0,01;6,69]
QUEST 1					
Australien 12 Wochen Behandlungsphase	21	0 (0,0)	14	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	21	0 (0,0)	14	1 (7,1)	0,21 [0,01;5,52]
Kanada	19	0 (0,0)	12	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	19	0 (0,0)	12	1 (8,3)	0,20 [0,01;5,24]
Deutschland	8	0 (0,0)	3	1 (33,3)	0,10 [0,00;3,24]
	8	0 (0,0)	3	1 (33,3)	0,10 [0,00;3,24]
Spanien	5	0 (0,0)	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	5	0 (0,0)	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Großbritannien	32	2 (6,3)	9	0 (0,0)	1,56 [0,07;35,36]
	32	2 (6,3)	9	0 (0,0)	1,56 [0,07;35,36]
Italien	8	0 (0,0)	5	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	8	0 (0,0)	5	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Mexiko	13	0 (0,0)	8	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	13	0 (0,0)	8	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Neuseeland	15	0 (0,0)	3	1 (33,3)	0,05 [0,00;1,72]
	15	1 (6,7)	3	1 (33,3)	1,56 [0,07;35,36]
Puerto Rico	2	0 (0,0)	2	1 (50,0)	0,20 [0,00;8,82]
	2	0 (0,0)	2	1 (50,0)	0,20 [0,00;8,82]
Rumänien	7	1 (14,3)	3	0 (0,0)	1,62 [0,05;51,11]
	7	1 14,3()	3	0 (0,0)	1,62 [0,05;51,11]
Russland	36	0 (0,0)	17	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	36	0 (0,0)	17	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Ukraine	18	0 (0,0)	13	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	18	0 (0,0)	13	0 (0,0)	Nicht berechenbar
USA	80	4 (5,0)	39	2 (5,1)	0,97 [0,17;5,56]
	80	6 (7,5)	39	3 (7,7)	0,97 [0,23;4,11]

Studie	Zu bewertende Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		OR [95%-KI]
QUEST 2					
Argentinien	17	0 (0,0)	6	0 (0,0)	Nicht berechenbar
12 Wochen Behandlungsphase	17	0 (0,0)	6	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Österreich	13	1 (7,7)	9	0 (0,0)	2,28 [0,08;62,43]
	13	1 (7,7)	9	2 (22,2)	0,29 [0,02;3,83]
Belgien	20	0 (0,0)	7	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	20	0 (0,0)	7	1 (14,3)	0,11 [0,00;2,92]
Bulgarien	10	0 (0,0)	7	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	10	0 (0,0)	7	1 (14,3)	0,21 [0,01;5,86]
Brasilien	24	0 (0,0)	13	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	24	1 (4,2)	13	1 (7,7)	0,52 [0,03;9,10]
Deutschland	26	0 (0,0)	18	1 (5,6)	0,22 [0,01;5,72]
	26	2 (7,7)	18	2 (11,1)	0,67 [0,09;5,23]
Spanien	8	0 (0,0)	8	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	8	1 (12,5)	8	0 (0,0)	3,40 [0,12;96,70]
Frankreich	18	0 (0,0)	7	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	18	1 (5,6)	7	0 (0,0)	1,29 [0,05;35,31]
Niederlande	4	1 (25)	3	0 (0,0)	3,00 [0,09;102,05]
	4	1 (25)	3	1 (33,3)	0,67 [0,02;18,06]
Polen	45	1 (2,2)	20	0 (0,0)	1,38 [0,05;35,40]
	45	2 (4,4)	20	0 (0,0)	2,36 [0,11;51,34]
Portugal	9	1 (11,1)	8	0 (0,0)	3,00 [0,11;84,56]
	9	2 (22,2)	8	0 (0,0)	5,67 [0,23;137,80]
Slowakei	4	1 (25)	1	0 (0,0)	1,29 [0,03;53,51]
	4	1 (25)	1	0 (0,0)	1,29 [0,03;53,51]
Türkei	5	0 (0,0)	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	5	0 (0,0)	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar
USA	54	1 (1,9)	25	1 (4,0)	0,45 [0,03;7,55]
	54	4 (7,4)	25	2 (8,0)	0,92 [0,16;5,39]
* p-Wert des Interaktionstests p=0,49 /0,75 °Interaktionstests: p=0,88 / p=0,62					



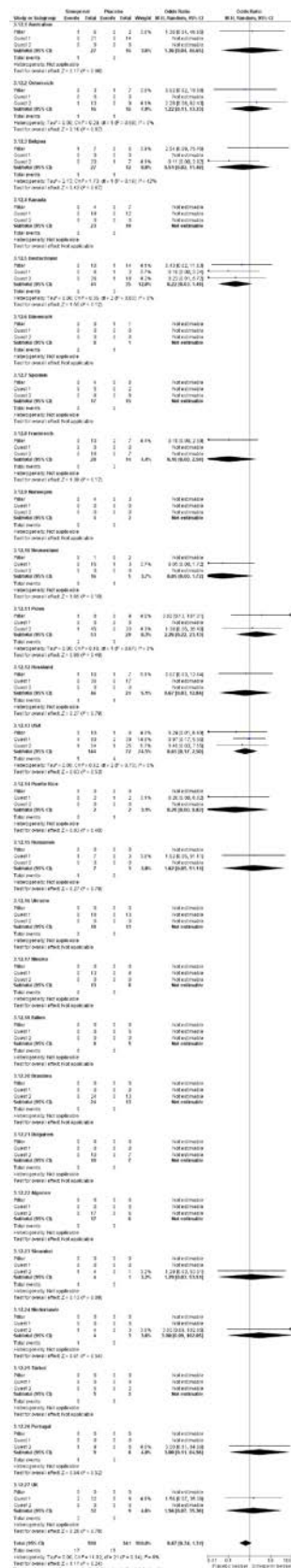


Abbildung 126: Meta-Analyse schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Ländern; Simeprevir versus Placebo

Tabellen und Forest-Plots der Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse:

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Alter

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsern*					
PROMISE					
Alter ≤ 45 Jahre:					
Simeprevir	78	2 (2,6)	3 (3,8)	0,89 [0,08;10,21]	0,66 [0,11;4,14]
Placebo	35	1 (2,9)	2 (5,7)		
Alter 45-65 Jahre:					
Simeprevir	172	1 (0,6)	2 (1,2)	0,55 [0,03;8,89]	0,21 [0,04;1,11]
Placebo	95	1 (1,1)	5 (5,3)		
Alter > 65 Jahre:					
Simeprevir	10	0 (0,0)	1 (10,0)	Nicht berechenbar	1,11 [0,04;34,03]
Placebo	3	0 (0,0)	0 (0,0)		
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
Alter ≤45 Jahre:					
Simeprevir	119	3 (2,5)	5 (4,2)	0,56 [0,13;2,42]	0,51 [0,17;1,58]
Telaprevir	114	5 (4,4)	9 (7,9)		
Alter 45-65 Jahre:					
Simeprevir	252	8 (3,2)	12 (4,8)	0,23 [0,10;0,51]	0,30 [0,15;0,60]
Telaprevir	255	32 (12,5)	36 (14,1)		
Alter >65 Jahre:					
Simeprevir	8	1 (12,5)	2 (25,0)	0,93 [0,07;12,14]	2,17 [0,24;19,28]
Telaprevir	15	2 (13,3)	2 (13,3)		
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
Alter ≤45 Jahre:					
Simeprevir	34	2 (5,9)	2 (5,9)	0,34 [0,06;1,83]	0,29 [0,06;1,48]
Placebo	39	6 (15,4)	7 (17,9)		
Alter 45-65 Jahre:					
Simeprevir	41	6 (14,6)	6 (14,6)	2,91 [0,55;15,46]	1,89 [0,44;8,16]
Placebo	36	2 (5,6)	3 (8,3)		
Alter >65 Jahre:					
Simeprevir	2	0 (0,0)	0 (0,0)	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar
Placebo	2	0 (0,0)	0 (0,0)		

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95 %-KI]
QUEST-1					
Alter ≤45 Jahre:					
Simeprevir	115	3 (2,6)	3 (2,6)	0,33 [0,07;1,52]	0,26 [0,06;1,12]
Placebo	53	4 (7,5)	5 (9,4)		
Alter 45-65 Jahre:					
Simeprevir	143	8 (5,6)	9 (6,3)	0,69 [0,23;2,07]	0,57 [0,21;1,55]
Placebo	76	6 (7,9)	8 (10,5)		
Alter >65 Jahre:					
Simeprevir	6	0 (0,0)	0 (0,0)	nicht berechenbar	nicht berechenbar
Placebo	1	0 (0,0)	0 (0,0)		
QUEST-2					
Alter ≤45 Jahre:					
Simeprevir	122	4 (3,3)	4 (3,3)	1,93 [0,21;17,68]	0,95 [0,17;5,34]
Placebo	58	1 (1,7)	2 (3,4)		
Alter 45-65 Jahre:					
Simeprevir	130	2 (1,5)	4 (3,1)	0,27 [0,05;1,49]	0,25 [0,07;0,88]
Placebo	72	4 (5,6)	8 (11,1)		
Alter >65 Jahre:					
Simeprevir	5	0 (0,0)	0 (0,0)	0,21 [0,01;6,82]	0,21 [0,01;6,82]
Placebo	4	1 (25,0)	1 (25,0)		
*Interaktionstests: p= 0,80 nach 12 Wochen / p=0,55 nach der Behandlungsphase °Interaktionstests: p=0,38 / p=0,21					

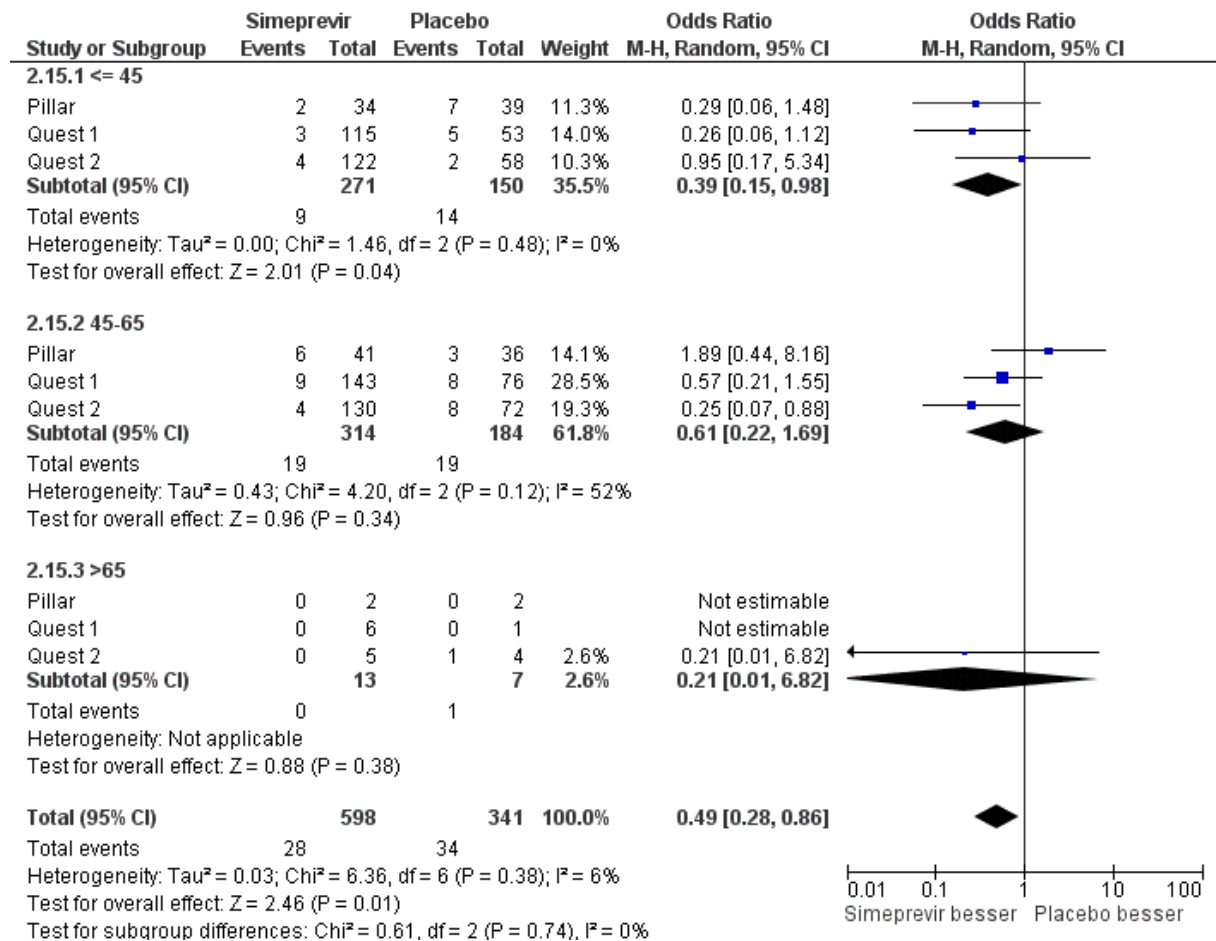


Abbildung 127: Meta-Analyse Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Alter; Simeprevir versus Placebo

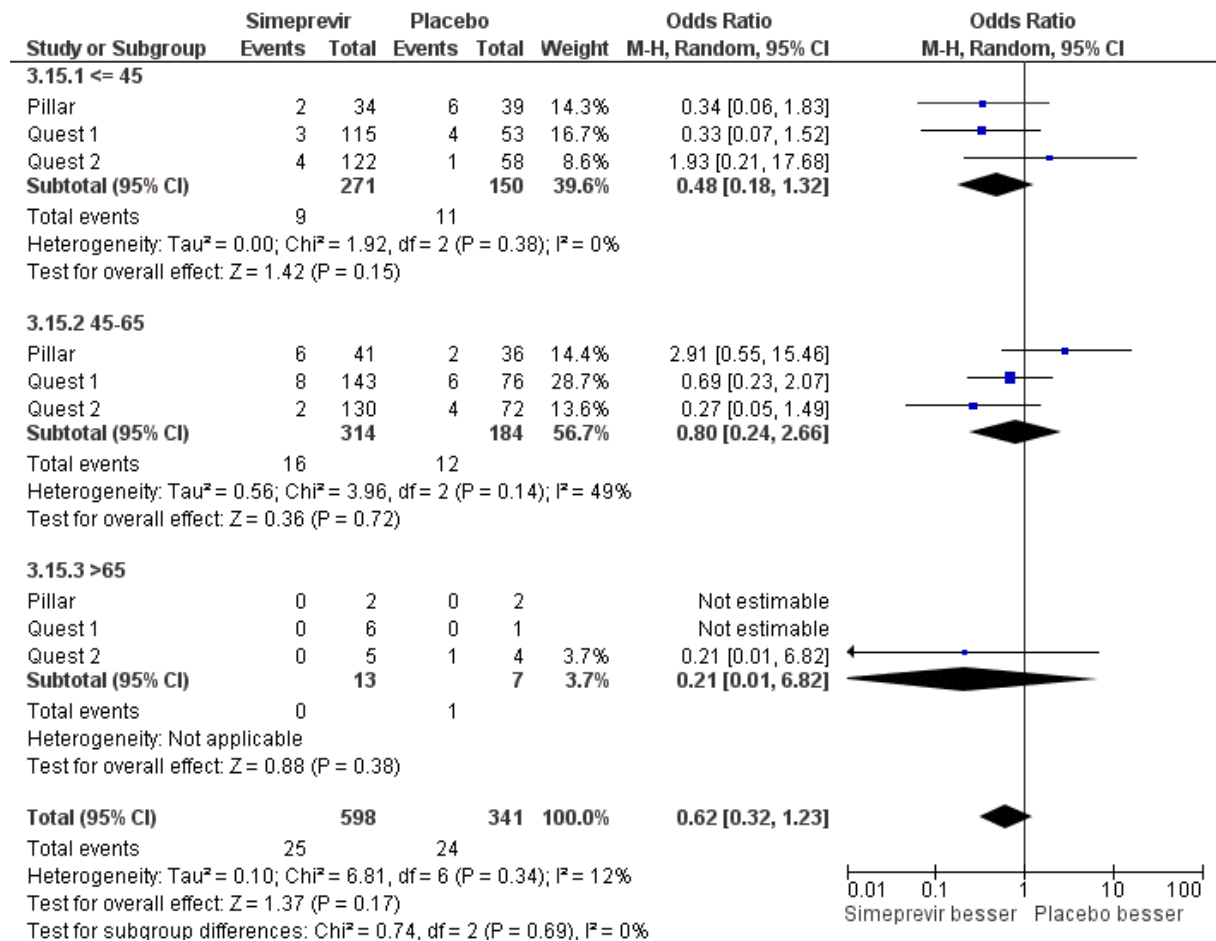


Abbildung 128: Meta-Analyse Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Alter; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Geschlecht

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsen*					
PROMISE					
männlich:					
Simeprevir	179	3 (1,7)	5 (2,8)	1,33 [0,14;12,98]	0,54 [0,14;2,06]
Placebo	79	1 (1,3)	4 (5,1)		
weiblich:					
Simeprevir	81	0 (0)	1 (1,2)	0,22 [0,01;5,47]	0,21 [0,02;2,10]
Placebo	54	1 (1,9)	3 (5,6)		
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
männlich:					
Simeprevir	243	8 (3,3)	11 (4,5)	0,37 [0,16;0,85]	0,39 [0,19;0,82]
Telaprevir	223	19 (8,5)	24 (10,8)		
weiblich:					
Simeprevir	136	4 (2,9)	8 (5,9)	0,21 [0,07;0,64]	0,38 [0,16;0,87]
Telaprevir	161	20 (12,4)	23 (14,3)		
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
männlich:					
Simeprevir	43	3 (7,0)	3 (7,0)	2,85 [0,28;28,61]	2,85 [0,28;28,61]
Placebo	39	1 (2,6)	1 (2,6)		
weiblich:					
Simeprevir	34	5 (14,7)	5 (14,7)	0,76 [0,22;2,68]	0,56 [0,17;1,86]
Placebo	38	7 (18,4)	9 (23,7)		
QUEST-1					
männlich:					
Simeprevir	148	4 (2,7)	5 (3,4)	0,31 [0,09;1,15]	0,25 [0,08;0,78]
Placebo	74	6 (8,1)	9 (12,2)		
weiblich:					
Simeprevir	116	7 (6,0)	7 (6,0)	0,83 [0,23;2,98]	0,83 [0,23;2,98]
Placebo	56	4 (7,1)	4 (7,1)		

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
QUEST-2					
männlich:					
Simeprevir	140	3 (2,1)	3 (2,1)	0,40 [0,09;1,83]	0,22 [0,05;0,87]
Placebo	77	4 (5,2)	7 (9,1)		
weiblich:					
Simeprevir	117	3 (2,6)	5 (4,3)	0,72 [0,12;4,46]	0,59 [0,15;2,29]
Placebo	57	2 (3,5)	4 (7,0)		
*Interaktionstests: p=0,37 nach 12 Wochen / p=0,49 nach der Behandlungsphase °Interaktionstests: p=0,45 / 0,93					

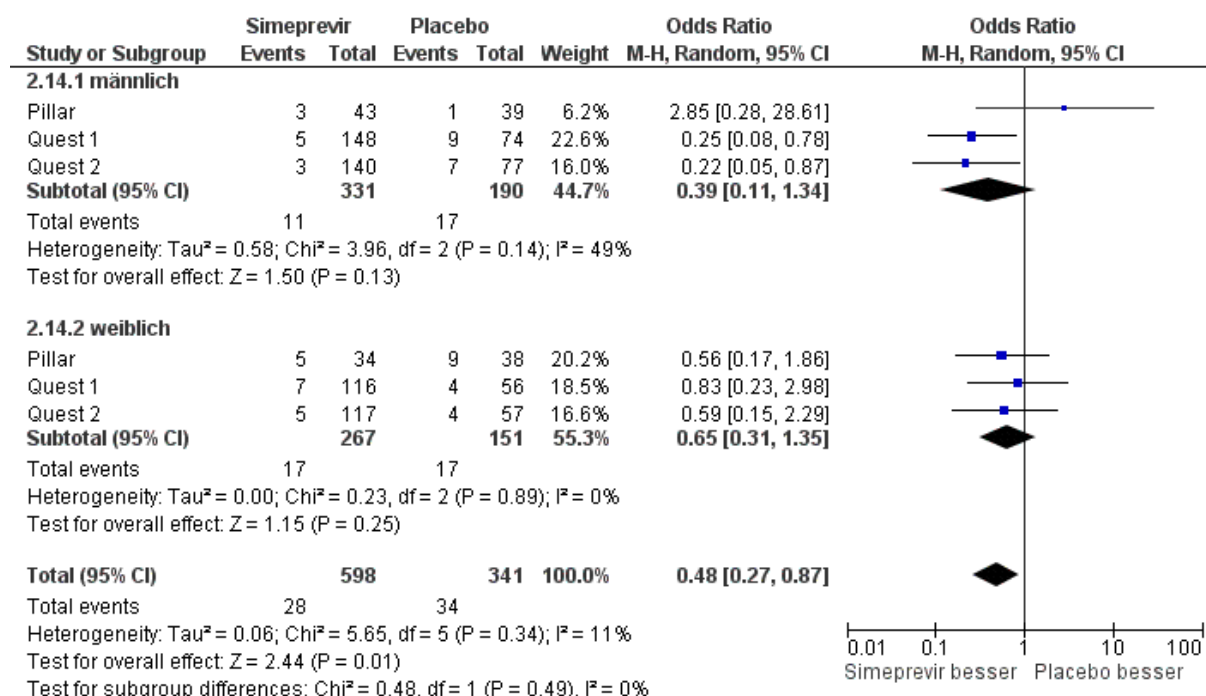


Abbildung 129: Meta-Analyse Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Geschlecht; Simeprevir versus Placebo

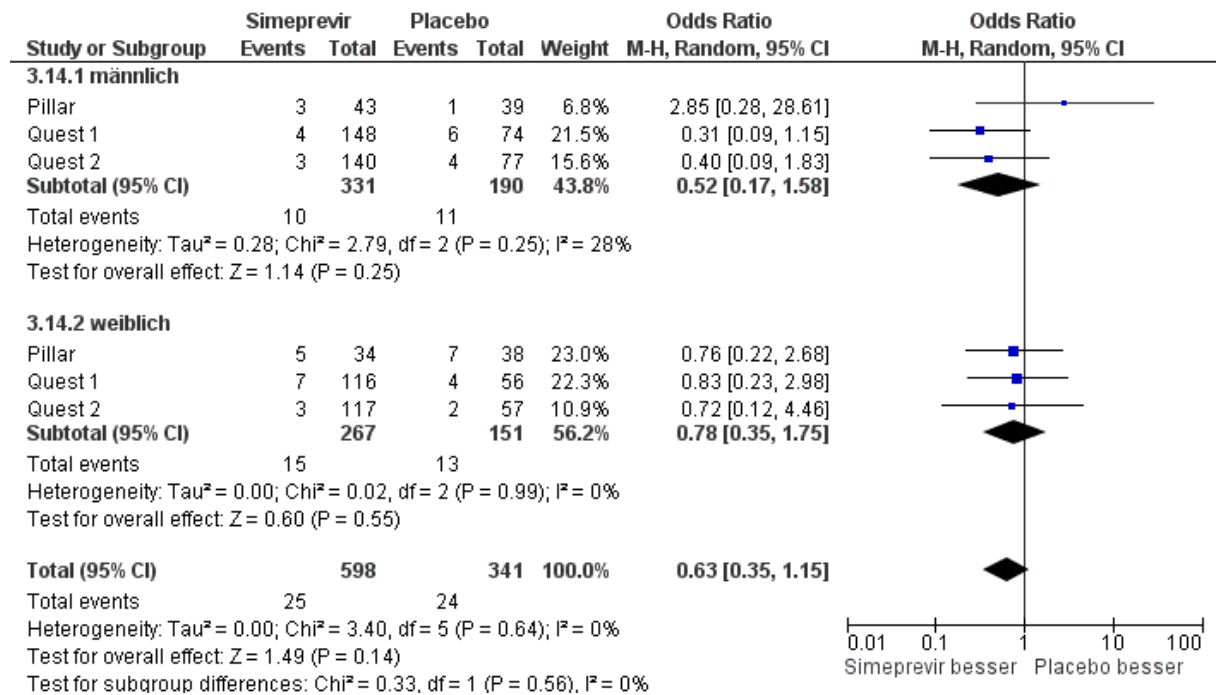


Abbildung 130: Meta-Analyse Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Geschlecht; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Metavir Score

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsern*					
PROMISE					
F0-F2:					
Simeprevir	167	2 (1,2)	5 (3,0)	0,58 [0,08;4,20]	0,57 [0,16;2,04]
Placebo	98	2 (2,0)	5 (5,1)		
F3-F4:					
Simeprevir	83	1 (1,2)	1 (1,2)	1,25 [0,05;31,56]	0,20 [0,02;2,23]
Placebo	34	0 (0,0)	2 (5,9)		
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
F0-F2:					
Simeprevir	173	5 (2,9)	7 (4,0)	0,34 [0,12;0,94]	0,41 [0,17;1,03]
Telaprevir	184	15 (8,2)	17 (9,2)		
F3-F4:					
Simeprevir	138	5 (3,6)	10 (7,2)	0,24 [0,09;0,66]	0,37 [0,17;0,79]
Telaprevir	148	20 (13,5)	26 (17,6)		
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
F0-F2:					
Simeprevir	70	7 (10)	7 (10)	0,86 [0,29;2,52]	0,67 [0,24;1,86]
Placebo	70	8 (11,4)	10 (14,3)		
F3-F4:					
Simeprevir	7	1 (14,3)	1 (14,3)	3,46 [0,12;100,51]	3,46 [0,12;100,51]
Placebo	7	0 (0,0)	0 (0,0)		
QUEST-1					
F0-F2:					
Simeprevir	182	7 (3,8)	8 (4,4)	0,56 [0,18;1,72]	0,64 [0,22;1,91]
Placebo	90	6 (6,7)	6 (6,7)		
F3-F4:					
Simeprevir	76	4 (5,3)	4 (5,3)	0,50 [0,12;2,12]	0,26 [0,07;0,96]
Placebo	40	4 (10,0)	7 (17,5)		

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
QUEST-2					
F0-F2:					
Simeprevir	195	6 (3,1)	6 (3,1)	1,05 [0,26;4,28]	0,37 [0,13;1,11]
Placebo	102	3 (2,9)	8 (7,8)		
F3-F4:					
Simeprevir	53	0 (0,0)	2 (3,8)	0,08 [0,00;1,58]	0,38 [0,06;2,40]
Placebo	32	3 (9,4)	3 (9,4)		
*Interaktionstests: p=0,69 nach 12 Wochen / p=0,44 nach der Behandlungsphase °Interaktionstests: p=0,65 / 0,84					

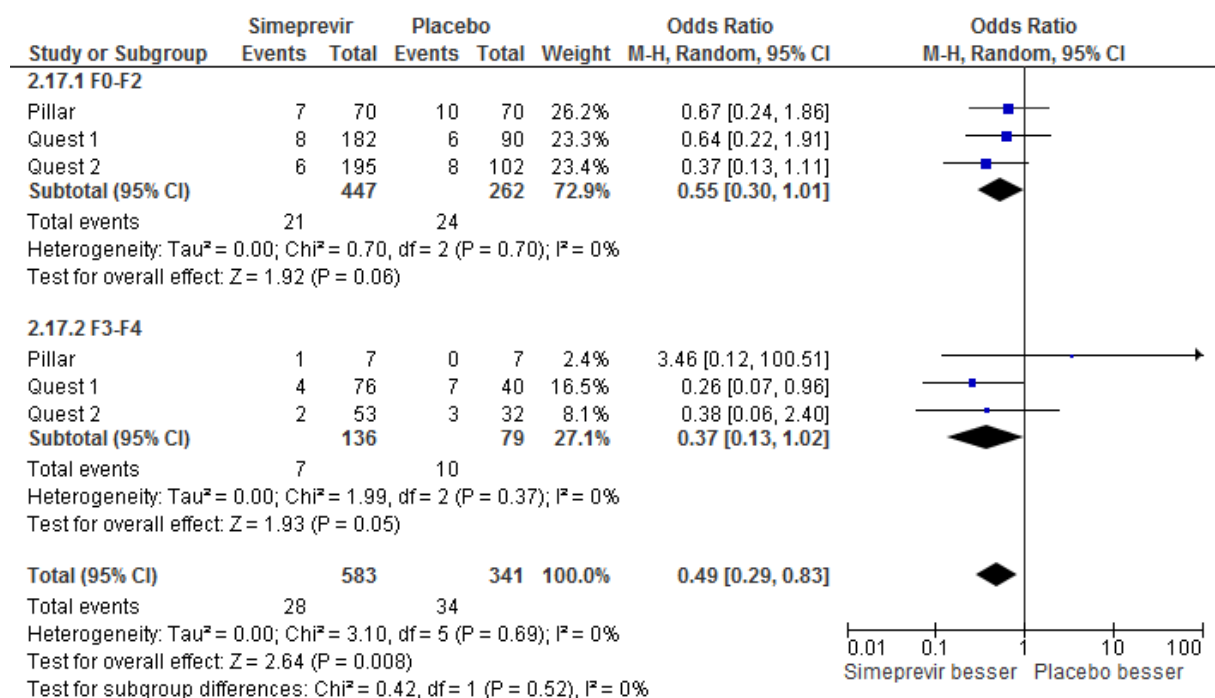


Abbildung 131: Meta-Analyse Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Metavar Score; Simeprevir versus Placebo

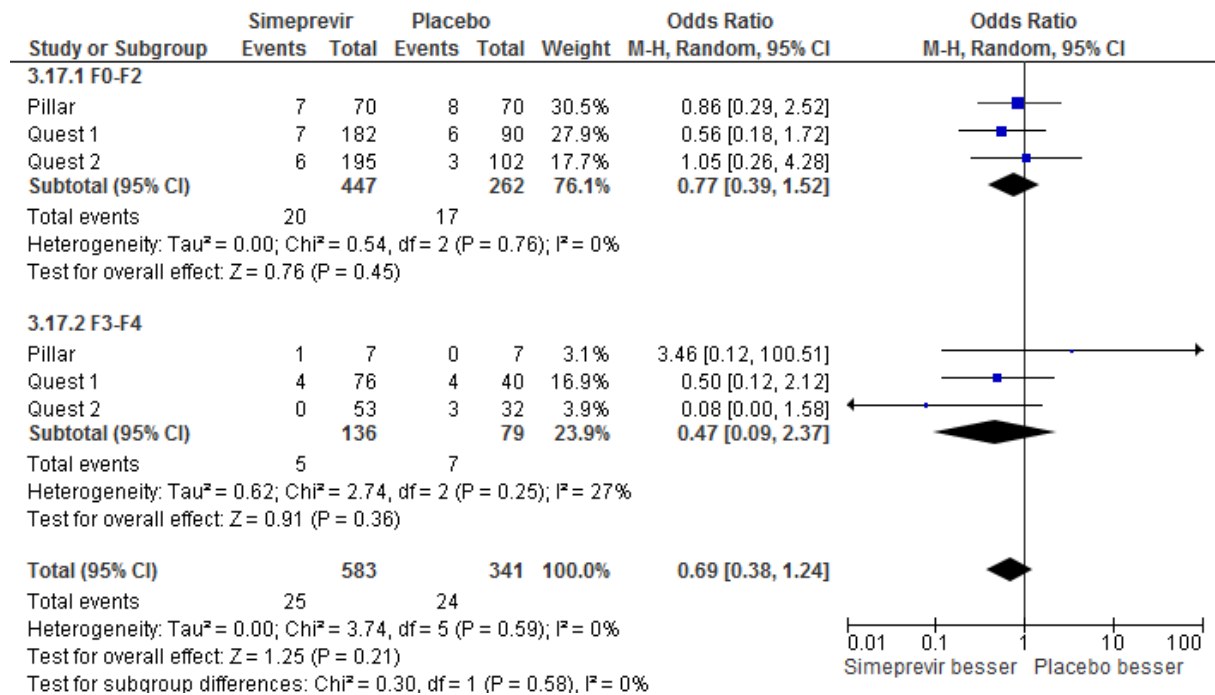


Abbildung 132: Meta-Analyse Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Metavir Score; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Viruslast

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungsphase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsern*					
PROMISE					
≤800.000					
Simeprevir	41	0 (0,0)	0 (0,0)	0,18 [0,01;4,62]	0,07 [0,00;1,43]
Placebo	23	1 (4,3)	3 (13,0)		
>800.000					
Simeprevir	219	3 (1,4)	6 (2,7)	1,51 [0,16;14,72]	0,75 [0,21;2,70]
Placebo	110	1 (0,9)	4 (3,6)		
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
≤800.000					
Simeprevir	44	2 (4,5)	2 (4,5)	0,25 [0,05;1,25]	0,19 [0,04;0,92]
Telaprevir	50	8 (16,0)	10 (20,0)		
>800.000					
Simeprevir	335	10 (3,0)	17 (5,1)	0,30 [0,14;0,62]	0,43 [0,24;0,78]
Telaprevir	334	31 (9,3)	37 (11,1)		
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
≤800.000					
Simeprevir	8	0 (0,0)	0 (0,0)	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar
Placebo	14	0 (0,0)	0 (0,0)		
>800.000					
Simeprevir	69	8 (11,,6)	8 (11,6)	0,90 [0,32;2,57]	0,70 [0,26;1,89]
Placebo	63	8 (12,7)	10 (15,9)		
QUEST-1					
≤800.000					
Simeprevir	46	3 (6,5)	3 (6,5)	0,52 [0,11;2,51]	0,52 [0,11;2,51]
Placebo	34	4 (11,8)	4 (11,8)		
>800.000					
Simeprevir	218	8 (3,7)	9 (4,1)	0,57 [0,19;1,69]	0,42 [0,16;1,08]
Placebo	96	6 (6,3)	9 (9,4)		

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
QUEST-2					
≤800.000					
Simeprevir	58	0 (0,0)	1 (1,7)	Nicht berechenbar	0,61 [0,04;10,13]
Placebo	36	0 (0,0)	1 (2,8)		
>800.000					
Simeprevir	199	6 (3,0)	7 (3,5)	0,48 [0,15;1,52]	0,32 [0,12;0,87]
Placebo	98	6 (6,1)	10 (10,2)		
*Interaktionstests: p=0,29 nach 12 Wochen / p=0,16 nach der Behandlungsphase *Interaktionstests: p=0,84 / p=0,35					

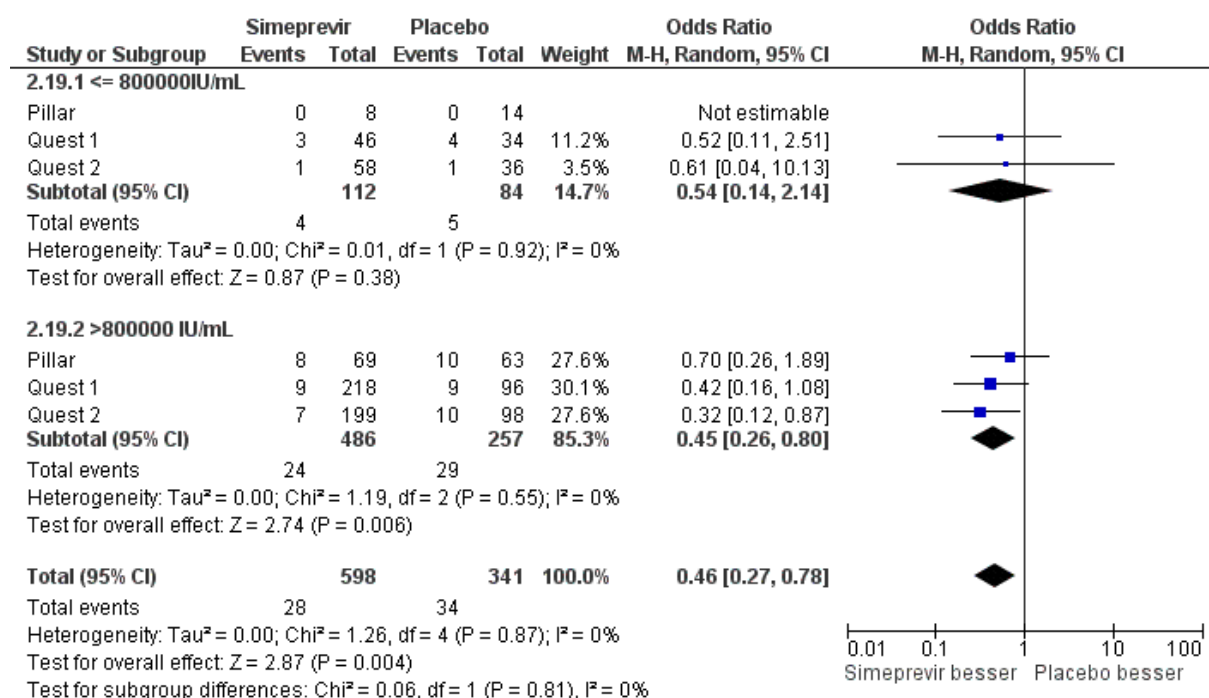


Abbildung 133: Meta-Analyse Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT stratifiziert nach Viruslast; Simeprevir versus Placebo

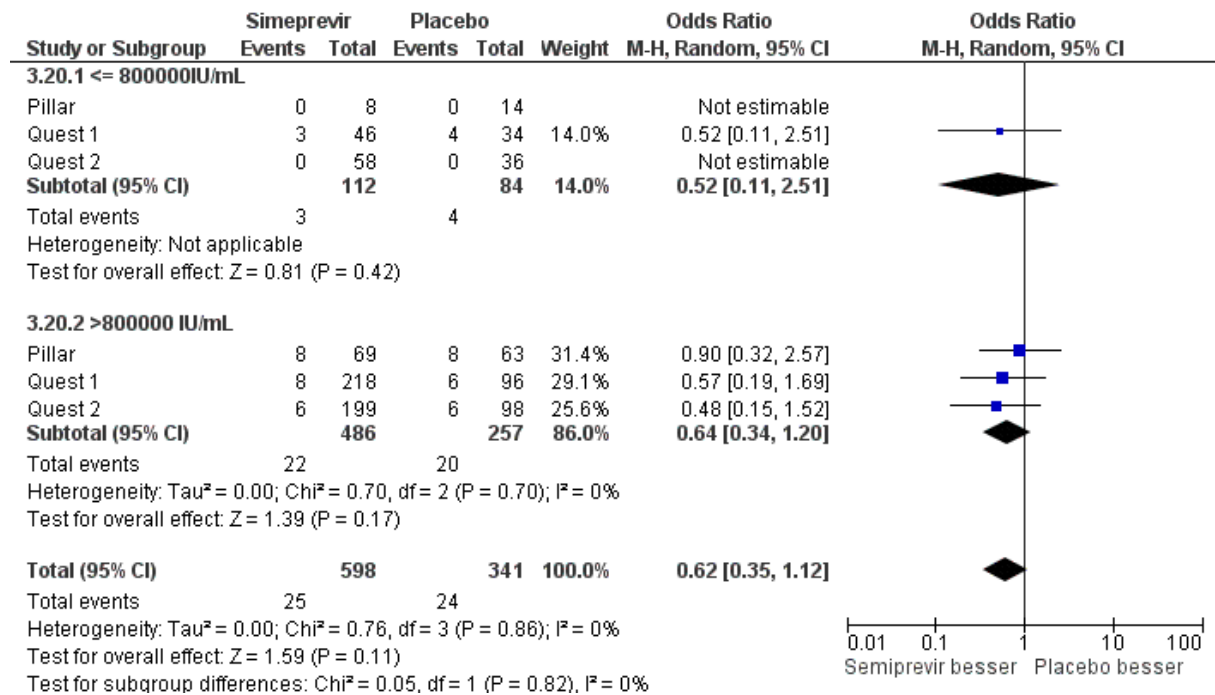


Abbildung 134: Meta-Analyse Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Viruslast Score; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-111: Ergebnisse für Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Genotyp

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungsphase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsern*					
PROMISE					
Genotyp 1a:					
Simeprevir	111	1 (0,9)	1 (0,9)	1,48 [0,06;36,92]	0,15 [0,02;1,52]
Placebo	54	0 (0,0)	3 (5,6)		
Genotyp 1b:					
Simeprevir	149	2 (1,3)	5 (3,4)	0,52 [0,07;3,79]	0,65 [0,17;2,50]
Placebo	79	2 (2,5)	4 (5,1)		
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
Genotyp 1a:					
Simeprevir	164	9 (5,5)	12 (7,3)	0,42 [0,18;0,95]	0,48 [0,23;1,01]
Telaprevir	164	20 (12,2)	23 (14,0)		
Genotyp 1b:					
Simeprevir	215	3 (1,4)	7 (3,3)	0,15 [0,04;0,51]	0,27 [0,12;0,65]
Telaprevir	220	19 (8,6)	24 (10,9)		
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
Genotyp 1a:					
Simeprevir	37	3 (8,1)	3 (8,1)	0,79 [0,15;4,25]	0,79 [0,15;4,25]
Placebo	30	3 (10,0)	3 (10,0)		
Genotyp 1b:					
Simeprevir	38	4 (10,5)	4 (10,5)	0,99 [0,25;3,97]	0,67 [0,18;2,49]
Placebo	47	5 (10,6)	7 (14,9)		
QUEST-1					
Genotyp 1a:					
Simeprevir	147	8 (5,4)	9 (6,1)	0,55 [0,19;1,58]	0,54 [0,20;1,46]
Placebo	74	7 (9,5)	8 (10,8)		
Genotyp 1b:					
Simeprevir	117	3 (2,6)	3 (2,6)	0,46 [0,09;2,38]	0,27 [0,06;1,17]
Placebo	56	3 (5,4)	5 (8,9)		

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
QUEST-2					
Genotyp 1a:					
Simeprevir	107	3 (2,8)	5 (4,7)	0,79 [0,13;4,89]	0,88 [0,20;3,83]
Placebo	57	2 (3,5)	3 (5,3)		
Genotyp 1b:					
Simeprevir	150	3 (2,0)	3 (2,0)	0,37 [0,08;1,71]	0,18 [0,05;0,68]
Placebo	77	4 (5,2)	8 (10,4)		
*Interaktionstests: p=0,59 nach 12 Wochen / p=0,29 nach der Behandlungsphase °Interaktionstests: p=0,17 / p=0,33					

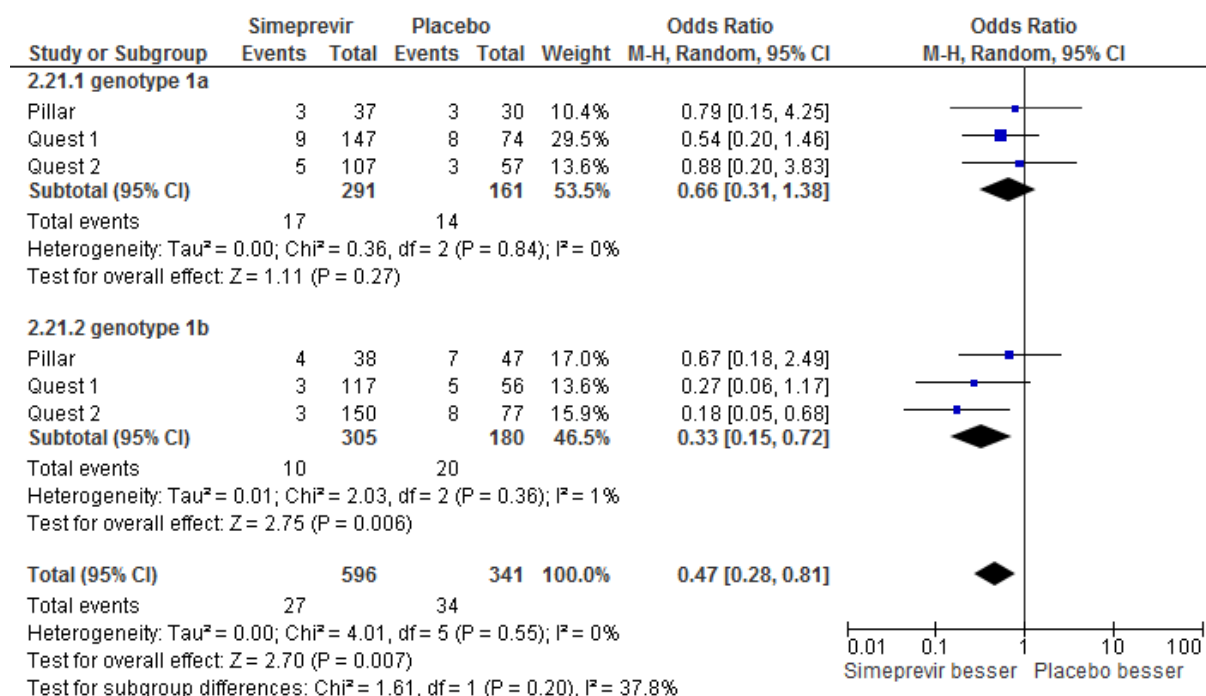


Abbildung 135: Meta-Analyse Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Genotyp; Simeprevir versus Placebo

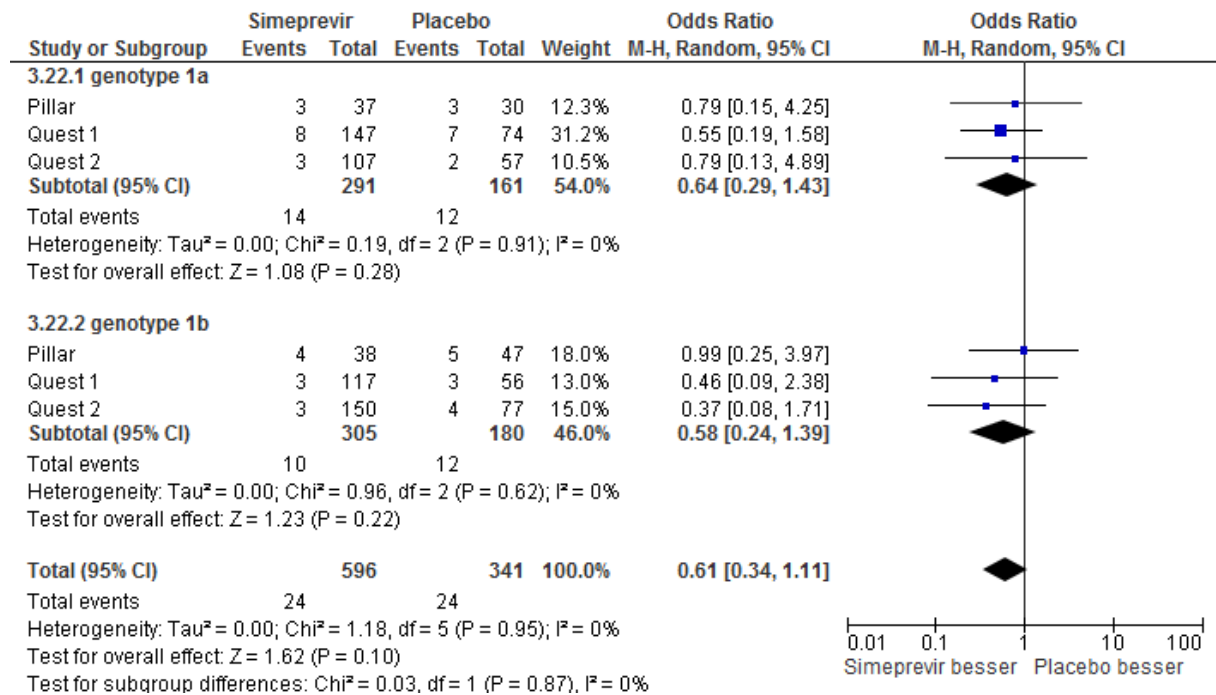


Abbildung 136: Meta-Analyse Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Genotyp; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Q80K

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsern*					
PROMISE					
Q80K:					
Simeprevir	31	1 (3,2)	1 (3,2)	2,02 [0,08;51,96]	2,02 [0,08;51,96]
Placebo	20	0 (0,0)	0 (0,0)		
Kein Q80K:					
Simeprevir	226	2 (0,9)	5 (2,2)	0,50 [0,07;3,56]	0,34 [0,11;1,10]
Placebo	113	2 (1,8)	7 (6,2)		
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
Q80K:					
Simeprevir	38	3 (7,9)	3 (7,9)	0,31 [0,07;1,39]	0,31 [0,07;1,39]
Telaprevir	28	6 (21,4)	6 (21,4)		
Kein Q80K:					
Simeprevir	335	9 (2,7)	16 (4,8)	0,27 [0,12;0,56]	0,38 [0,21;0,69]
Telaprevir	350	33 (9,4)	41 (11,7)		
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR –					
Q80K:					
Simeprevir	6	1 (16,7)	1 (16,7)	0,50 [0,03;7,45]	0,50 [0,03;7,45]
Placebo	7	2 (28,6)	2 (28,6)		
Kein Q80K:					
Simeprevir	71	7 (9,9)	7 (9,9)	1,15 [0,37;3,61]	0,83 [0,29;2,44]
Placebo	69	6 (8,7)	8 (11,6)		
QUEST-1					
Q80K:					
Simeprevir	61	4 (6,6)	4 (6,6)	0,63 [0,13;3,02]	0,63 [0,13;3,02]
Placebo	30	3 (10,0)	3 (10,0)		
Kein Q80K:					
Simeprevir	201	7 (3,5)	8 (4,0)	0,47 [0,16;1,39]	0,37 [0,14;0,97]
Placebo	99	7 (7,1)	10 (10,1)		

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
QUEST-2					
Q80K:					
Simeprevir	26	1 (3,8)	2 (7,7)	0,52 [0,03;9,00]	1,08 [0,09;13,11]
Placebo	14	1 (7,1)	1 (7,1)		
Kein Q80K:					
Simeprevir	229	5 (2,2)	6 (2,6)	0,63 [0,16;2,37]	0,32 [0,11;0,92]
Placebo	116	4 (3,4)	9 (7,8)		
*Interaktionstests: p=0,47 nach 12 Wochen / p=0,31 nach der Behandlungsphase °Interaktionstests: p=0,84 / p=0,82					

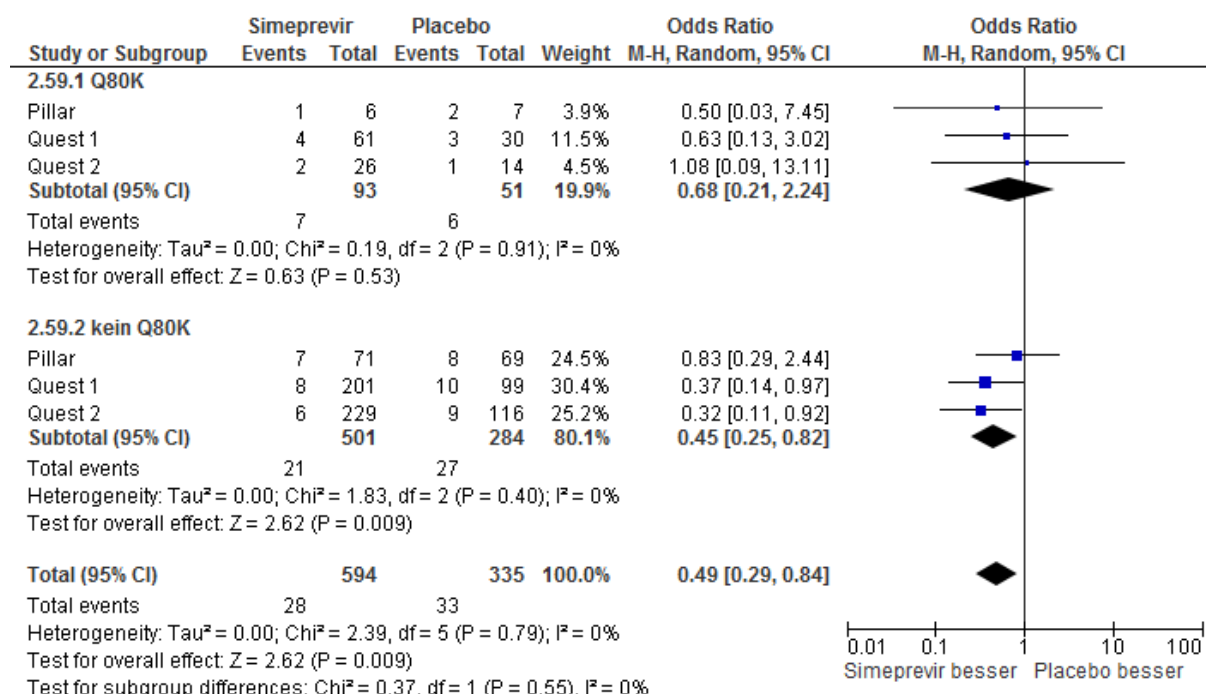


Abbildung 137: Meta-Analyse Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Q80K; Simeprevir versus Placebo

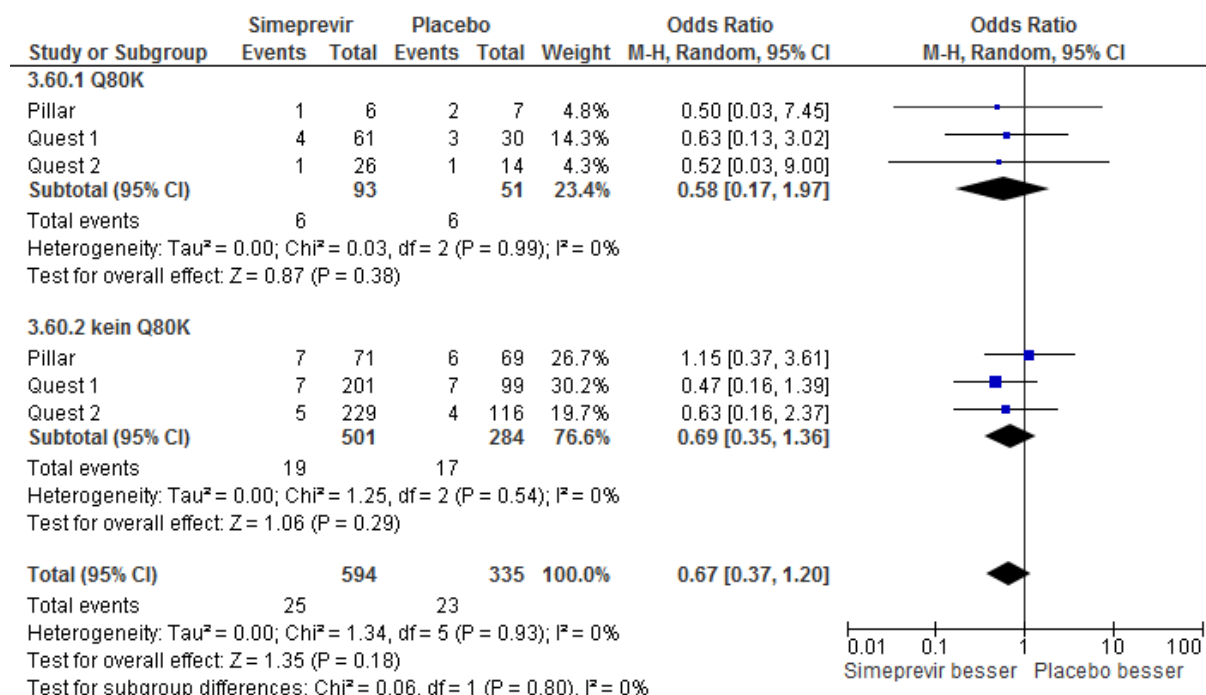


Abbildung 138: Meta-Analyse Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Q80K; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-113: Ergebnisse für Abbruch aufgrund auf UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und während der Behandlungsphase) stratifiziert nach Ländern

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo** N / n (%)		OR [95%-KI]
Studien mit vorbehandelten Patienten					
Studie mit Relapser					
PROMISE*					
Australien 12 Wochen Behandlungsphase	9	0 (0,0)	7	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	9	0 (0,0)	7	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Österreich	12	0 (0,0)	8	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	12	0 (0,0)	8	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Belgien	14	0 (0,0)	3	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	14	0 (0,0)	3	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Kanada	6	0 (0,0)	8	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	6	0 (0,0)	8	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Deutschland	25	0 (0,0)	16	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	25	1 (4,0)	16	0 (0,0)	2,02 [0,08;52,68]
Spanien	14	0 (0,0)	8	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	14	1 (7,1)	8	1 (12,5)	0,54 [0,03;9,99]

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo** N / n (%)		OR [95%-KI]
Frankreich	26	0 (0,0)	6	1 (16,7)	0,07 [0,00;1,93]
	26	0 (0,0)	6	1 (16,7)	0,07 [0,00;1,93]
Großbritannien	18	0 (0,0)	10	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	18	0 (0,0)	10	2 (20,0)	0,09 [0,00;2,13]
Italien	13	0 (0,0)	6	1 (16,7)	0,14 [0,00;3,87]
	13	0 (0,0)	6	1 (16,7)	0,14 [0,00;3,87]
Neuseeland	14	0 (0,0)	3	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	14	0 (0,0)	3	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Polen	41	1 (2,4)	18	0 (0,0)	1,37 [0,05;35,25]
	41	2 (4,9)	18	1 (5,6)	0,87 [0,07;10,28]
Puerto Rico	1	0 (0,0)	-	-	Nicht berechenbar
	1	0 (0,0)	-	-	Nicht berechenbar
Russland	21	1 (4,8)	15	0 (0,0)	2,27 [0,09;59,56]
	21	1 (4,8)	15	0 (0,0)	2,27 [0,09;59,56]
USA	46	1 (2,2)	25	0 (0,0)	1,68 [0,07;42,81]
	46	1 (2,2)	25	1 (4,0)	0,53 [0,03;8,91]
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
Argentinien 12 Wochen Behandlungsphase	16	0 (0,0)	8	1 (12,5)	0,15 [0,01;4,17]
	16	0 (0,0)	8	1 (12,5)	0,15 [0,01;4,17]
Australien	6	0 (0,0)	9	1 (11,1)	0,44 [0,02;12,54]
	6	1 (16,7)	9	1 (11,1)	1,60 [0,08;31,77]
Österreich	8	0 (0,0)	9	1 (11,1)	0,33 [0,01;9,40]
	8	0 (0,0)	9	1 (11,1)	0,33 [0,01;9,40]
Belgien	5	0 (0,0)	4	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	5	0 (0,0)	4	1 (25,0)	0,21 [0,01;6,82]
Bulgarien	16	0 (0,0)	16	2 (12,5)	0,18 [0,01;3,97]
	16	0 (0,0)	16	3 (18,8)	0,12 [0,01;2,47]
Brasilien	20	1 (5,0)	26	2 (7,7)	0,63 [0,05;7,50]
	20	1 (5,0)	26	2 (7,7)	0,63 [0,05;7,50]
Kanada	7	0 (0,0)	9	2 (22,2)	0,20 [0,01;4,91]
	7	0 (0,0)	9	2 (22,2)	0,20 [0,01;4,91]
Schweiz	5	1 (20,0)	2	0 (0,0)	1,67 [0,05;58,28]
	5	1 (20,0)	2	0 (0,0)	1,67 [0,05;58,28]
Tschechien	14	0 (0,0)	25	1 (4,0)	0,56 [0,02;14,76]
	14	0 (0,0)	25	1 (4,0)	0,56 [0,02;14,76]
Deutschland	20	1 (5,0)	16	3 (18,8)	0,23 [0,02;2,44]
	20	1 (5,0)	16	3 (18,8)	0,23 [0,02;2,44]
Dänemark	2	0 (0,0)	-	-	Nicht berechenbar
	2	0 (0,0)	-	-	Nicht berechenbar

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo** N / n (%)		OR [95%-KI]
Spanien	23	0 (0,0)	17	2 (11,8)	0,13 [0,01;2,94]
	23	1 (4,3)	17	3 (17,6)	0,21 [0,02;2,25]
Frankreich	5	0 (0,0)	10	1 (10,0)	0,58 [0,02;16,72]
	5	0 (0,0)	10	2 (20,0)	0,31 [0,01;7,74]
Großbritannien	8	0 (0,0)	13	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	8	0 (0,0)	13	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Griechenland	6	0 (0,0)	9	3 (33,3)	0,14 [0,01; 3,35]
	6	1 (16,7)	9	3 (33,3)	0,40 [0,03; 5,15]
Ungarn	15	0 (0,0)	14	3 (21,4)	0,11 [0,00;2,26]
	15	0 (0,0)	14	3 (21,4)	0,11 [0,00;2,26]
Israel	14	0 (0,0)	13	1 (7,7)	0,29 [0,01;7,70]
	14	0 (0,0)	13	2 (15,4)	0,16 [0,01;3,64]
Italien	25	2 (8,0)	24	1 (4,2)	2,00 [0,17;23,62]
	25	2 (8,0)	24	2 (8,3)	0,96 [0,12;7,40]
Norwegen	5	0 (0,0)	5	2 (40,0)	0,13 [0,00;3,52]
	5	0 (0,0)	5	2 (40,0)	0,13 [0,00;3,52]
Polen	46	1 (2,2)	45	1 (2,2)	0,98 [0,06;16,12]
	46	4 (8,7)	45	1 (2,2)	4,19 [0,45;39,04]
Portugal	10	0 (0,0)	9	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	10	0 (0,0)	9	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Rumänien	39	0 (0,0)	43	3 (7,0)	0,15 [0,01;2,93]
	39	0 (0,0)	43	4 (9,3)	0,11 [0,01;2,13]
Schweden	15	0 (0,0)	11	2 (18,2)	0,12 [0,01;2,84]
	15	0 (0,0)	11	2 (18,2)	0,12 [0,01; 2,84]
USA	49	6 (12,2)	47	7 (14,9)	0,80 [0,25;2,58]
	49	7 (14,3)	47	8 (17,0)	0,81 [0,27;2,45]
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
Australien 12 Wochen Behandlungsphase	6	3 (50)	2	0 (0,0)	5,00 [0,17;146,64]
	6	3 (50)	2	0 (0,0)	5,00 [0,17;146,64]
Österreich	3	0 (0,0)	7	1 (14,3)	0,62 [0,02;19,58]
	3	0 (0,0)	7	1 (14,3)	0,62 [0,02;19,58]
Belgien	7	0 (0,0)	5	1 (20)	0,20 [0,01;6,04]
	7	0 (0,0)	5	2 (40)	0,09 [0,00;2,51]
Kanada	4	0 (0,0)	7	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	4	0 (0,0)	7	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Deutschland	10	0 (0,0)	14	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	10	0 (0,0)	14	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Dänemark	-	-	1	1 (100)	Nicht berechenbar
	-	-	1	1 (100)	Nicht berechenbar

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo** N / n (%)		OR [95%-KI]
Spanien	4	1 (25)	5	1 (20,0)	1,33 [0,06;31,12]
	4	1 (25)	5	1 (20,0)	1,33 [0,06;31,12]
Frankreich	10	0 (0,0)	7	1 (14,3)	0,21 [0,01;5,86]
	10	0 (0,0)	7	1 (14,3)	0,21 [0,01;5,86]
Norwegen	4	0 (0,0)	3	1 (33,3)	0,19 [0,01;6,48]
	4	0 (0,0)	3	1 (33,3)	0,19 [0,01;6,48]
Neuseeland	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Polen	8	3 (37,5)	9	1 (11,1)	4,80 [0,38;59,89]
	8	3 (37,5)	9	2 (22,2)	2,10 [0,25;17,59]
Russland	10	1 (10,0)	7	1 (14,3)	0,67 [0,03;12,84]
	10	1 (10,0)	7	1 (14,3)	0,67 [0,03;12,84]
USA	10	0 (0,0)	8	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	10	0 (0,0)	8	0 (0,0)	Nicht berechenbar
QUEST-1					
Australien 12 Wochen Behandlungsphase	21	2 (9,5)	14	0 (0,0)	3,72 [0,17;83,49]
	21	2 (9,5)	14	0 (0,0)	3,72 [0,17;83,49]
Kanada	19	1 (5,3)	12	0 (0,0)	2,03 [0,08;53,87]
	19	1 (5,3)	12	2 (16,7)	0,28 [0,02;3,46]
Deutschland	8	0 (0,0)	3	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	8	0 (0,0)	3	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Spanien	5	1 (20,0)	2	1 (50,0)	0,25 [0,01;8,56]
	5	1 (20,0)	2	1 (50,0)	0,25 [0,01;8,56]
Großbritannien	32	4 (12,5)	9	1 (11,1)	1,14 [0,11;11,72]
	32	5 (15,6)	9	1 (11,1)	1,48 [0,15;14,59]
Italien	8	0 (0,0)	5	1 (20,0)	0,18 [0,01;5,28]
	8	0 (0,0)	5	1 (20,0)	0,18 [0,01;5,28]
Mexiko	13	0 (0,0)	8	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	13	0 (0,0)	8	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Neuseeland	15	0 (0,0)	3	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	15	0 (0,0)	3	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Puerto Rico	2	0 (0,0)	2	1 (50,0)	0,20 [0,00; 8,82]
	2	0 (0,0)	2	1 (50,0)	0,20 [0,00; 8,82]
Rumänien	7	0 (0,0)	3	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	7	0 (0,0)	3	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Russland	36	0 (0,0)	17	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	36	0 (0,0)	17	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Ukraine	18	0 (0,0)	13	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	18	0 (0,0)	13	0 (0,0)	Nicht berechenbar
USA	80	3 (3,8)	39	6 (15,4)	0,21 [0,05;0,91]
	80	3 (3,8)	39	7 (17,9)	0,18 [0,04;0,73]

Studie	Simeprevir**		Placebo**		OR
	N / n (%)		N / n (%)		[95%-KI]
QUEST-2					
Argentinien	17	1 (5,9)	6	0 (0,0)	1,18 [0,04;32,91]
12 Wochen	17	1 (5,9)	6	0 (0,0)	1,18 [0,04;32,91]
Behandlungsphase					
Österreich	13	0 (0,0)	9	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	13	0 (0,0)	9	1 (11,1)	0,21 [0,01;5,77]
Belgien	20	0 (0,0)	7	1 (14,3)	0,11 [0,00;2,92]
	20	0 (0,0)	7	1 (14,3)	0,11 [0,00;2,92]
Bulgarien	10	0 (0,0)	7	1 (14,3)	0,10 [0,00;2,59]
	10	0 (0,0)	7	2 (28,6)	0,10 [0,00;2,59]
Brasilien	24	2 (8,3)	13	1 (7,7)	1,09 [0,09;13,31]
	24	2 (8,3)	13	1 (7,7)	1,09 [0,09;13,31]
Deutschland	26	1 (3,8)	18	1 (5,6)	0,68 [0,04;11,63]
	26	1 (3,8)	18	2 (11,1)	0,32 [0,03;3,83]
Spanien	8	0 (0,0)	8	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	8	0 (0,0)	8	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Frankreich	18	0 (0,0)	7	1 (14,3)	0,12 [0,00;3,25]
	18	0 (0,0)	7	1 (14,3)	0,12 [0,00;3,25]
Niederlande	4	0 (0,0)	3	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	4	0 (0,0)	3	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Polen	45	0 (0,0)	20	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	45	0 (0,0)	20	1 (5,0)	0,14 [0,01;3,66]
Portugal	9	0 (0,0)	8	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	9	0 (0,0)	8	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Slowakei	4	0 (0,0)	1	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	4	0 (0,0)	1	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Türkei	5	0 (0,0)	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	5	0 (0,0)	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar
USA	54	2 (3,7)	25	1 (4,0)	0,92 [0,08;10,68]
	54	4 (7,4)	25	2 (8,0)	0,92 [0,16;5,39]
* p-Wert des Interaktionstests p=0,46 nach 12 Wochen / 0,69 nach Behandlungsphase °Interaktionstests: p=0,98 / p=0,90					
**Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa					

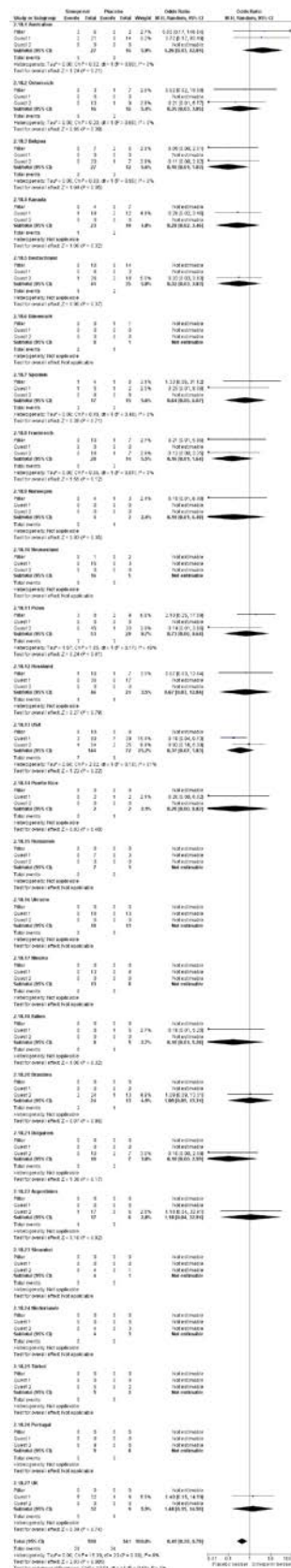


Abbildung 139: Meta-Analyse Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Ländern; Simeprevir versus Placebo

Simeprevir (Olysio®)

Tabellen und Forest-Plots für Anämie:

Tabelle 4-114: Ergebnisse für Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Alter

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsern*					
PROMISE					
Alter ≤ 45 Jahre:					
Simeprevir	78	6 (7,7)	9 (11,5)	2,83 [0,33;24,47]	0,78 [0,24;2,53]
Placebo	35	1 (2,9)	5 (14,3)		
Alter 45-65 Jahre:					
Simeprevir	172	20 (11,6)	31 (18,0)	1,65 [0,67;4,07]	0,73 [0,39;1,35]
Placebo	95	7 (7,4)	22 (23,2)		
Alter > 65 Jahre:					
Simeprevir	10	3 (30,0)	4 (40,0)	3,27 [0,13;82,04]	4,85 [0,20;118,61]
Placebo	3	0 (0,0)	0 (0,0)		
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
Alter ≤45 Jahre:					
Simeprevir	119	10 (8,4)	26 (21,8)	0,26 [0,12;0,55]	0,61 [0,34;1,09]
Telaprevir	114	30 (26,3)	36 (31,6)		
Alter 45-65 Jahre:					
Simeprevir	252	38 (15,1)	69 (27,4)	0,25 [0,16;0,38]	0,46 [0,32;0,67]
Telaprevir	255	107 (42,0)	115 (45,1)		
Alter >65 Jahre:					
Simeprevir	8	3 (37,5)	4 (50,0)	0,69 [0,12;3,96]	0,36 [0,06;2,19]
Telaprevir	15	7 (46,7)	11 (73,3)		
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
Alter ≤ 45 Jahre:					
Simeprevir	34	2 (5,9)	2 (5,9)	0,42 [0,08;2,35]	0,42 [0,08;2,35]
Placebo	39	5 (12,8)	5 (12,8)		
Alter 45-65 Jahre:					
Simeprevir	41	15 (36,6)	15 (36,6)	2,02 [0,74;5,55]	1,50 [0,57;3,95]
Placebo	36	8 (22,2)	10 (27,8)		
Alter > 65 Jahre:					
Simeprevir	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0,20 [0,00;8,82]	0,20 [0,00;8,82]3
Placebo	2	1 (50,0)	1 (50,0)		

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95 %-KI]
QUEST-1					
Alter ≤ 45 Jahre: Simeprevir Placebo	115 53	7 (6,1) 4 (7,5)	12 (10,4) 9 (17,0)	0,79 [0,22;2,84]	0,57 [0,22;1,45]
Alter 45-65 Jahre: Simeprevir Placebo	143 76	34 (23,8) 10 (13,2)	40 (28,0) 18 (23,7)	2,06 [0,95;4,44]	1,25 [0,66;2,38]
Alter > 65 Jahre: Simeprevir Placebo	6 1	2 (33,3) 0 (0,0)	2 (33,3) 0 (0,0)	1,67 [0,05;58,28]	1,67 [0,05;58,28]
QUEST-2					
Alter ≤ 45 Jahre: Simeprevir Placebo	122 58	7 (5,7) 5 (8,6)	18 (14,8) 10 (17,2)	0,65 [0,20;2,13]	0,83 [0,36;1,93]
Alter 45-65 Jahre: Simeprevir Placebo	130 72	25 (19,2) 15 (20,8)	31 (23,8) 26 (36,1)	0,90 [0,44;1,85]	0,55 [0,30;1,04]
Alter > 65 Jahre: Simeprevir Placebo	5 4	3 (60,0) 1 (25, 0)	4 (80,0) 1 (25,0)	4,50 [0,25;80,57]	12,00 [0,51;280,09]
*Interaktionstests: p= 0,85 nach 12 Wochen / p=0,52 nach der Behandlungsphase °Interaktionstests: p=0,54 / p=0,70					

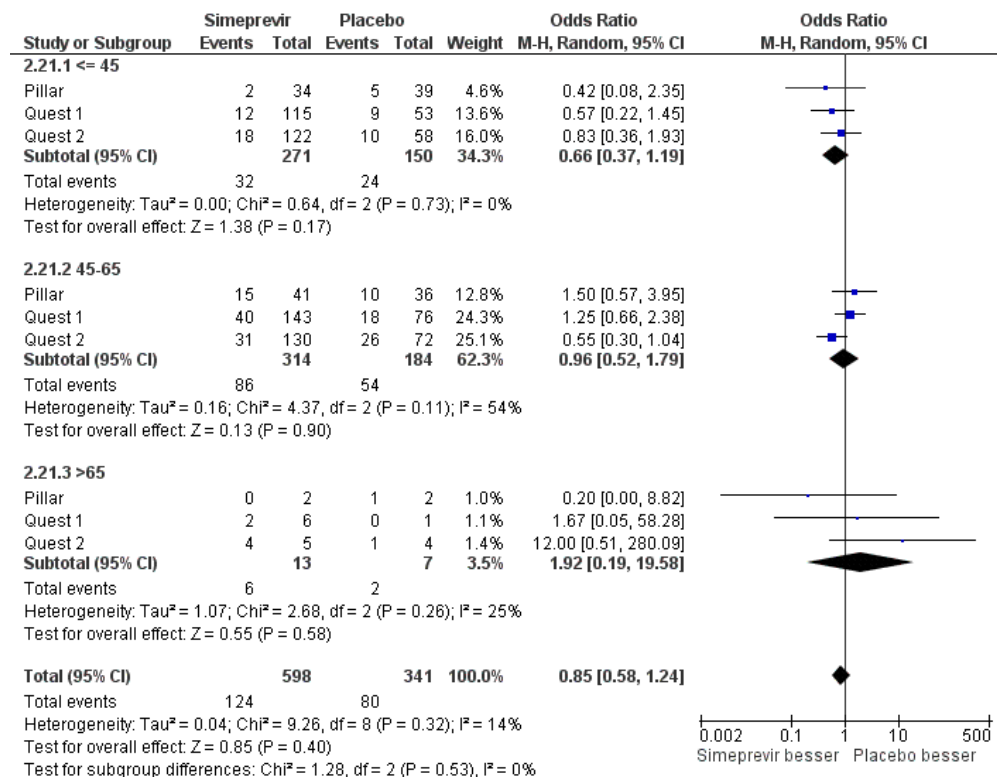


Abbildung 141: Meta-Analyse Anämie aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Alter; Simeprevir versus Placebo

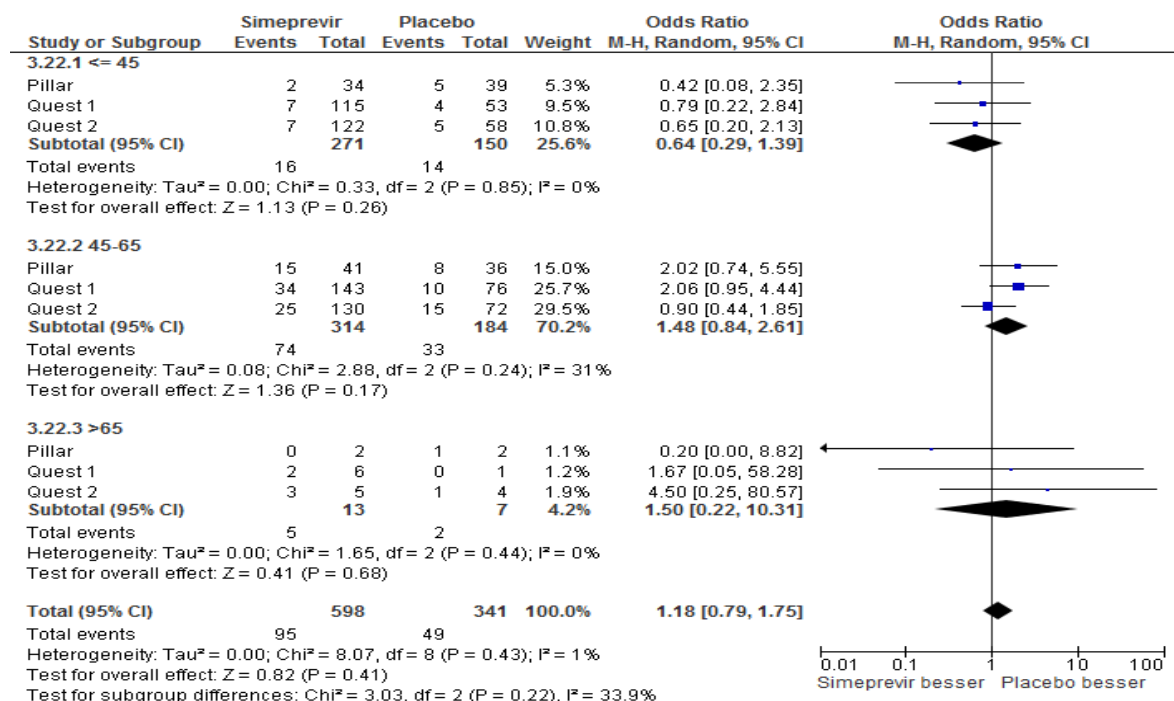


Abbildung 142; Meta-Analyse Anämie aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Alter; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Geschlecht

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsern*					
PROMISE					
männlich:					
Simeprevir	179	10 (5,6)	16 (8,9)	2,28 [0,49;10,65]	0,55 [0,25;1,22]
Placebo	79	2 (2,5)	12 (15,2)		
weiblich:					
Simeprevir	81	19 (23,5)	28 (34,6)	2,45 [0,91;6,61]	1,37 [0,65;2,91]
Placebo	54	6 (11,1)	15 (27,8)		
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
männlich:					
Simeprevir	243	19 (7,8)	41 (16,9)	0,31 [0,18;0,55]	0,58 [0,37;0,91]
Telaprevir	223	48 (21,5)	58 (26,0)		
weiblich:					
Simeprevir	136	32 (23,5)	58 (42,6)	0,12 [0,07;0,22]	0,41 [0,26;0,65]
Telaprevir	161	96 (59,6)	104 (64,6)		
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
männlich:					
Simeprevir	43	4 (9,3)	4 (9,3)	0,56 [0,15;2,17]	0,47 [0,13;1,75]
Placebo	39	6 (15,4)	7 (17,9)		
weiblich:					
Simeprevir	34	13 (38,2)	13 (38,2)	2,32 [0,82;6,58]	1,99 [0,72;5,52]
Placebo	38	8 (21,1)	9 (23,7)		
QUEST-1					
männlich:					
Simeprevir	148	17 (11,5)	22 (14,9)	1,47 [0,55;3,90]	1,12 [0,50;2,50]
Placebo	74	6 (8,1)	10 (13,5)		
weiblich:					
Simeprevir	116	26 (22,4)	32 (27,6)	1,73 [0,73;4,12]	0,87 [0,43;1,76]
Placebo	56	8 (14,3)	17 (30,4)		

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
QUEST-2					
männlich:					
Simeprevir	140	12 (8,6)	17 (12,1)	1,11 [0,40;3,08]	0,68 [0,31;1,49]
Placebo	77	6 (7,8)	13 (16,9)		
weiblich:					
Simeprevir	117	23 (19,7)	36 (30,8)	0,69 [0,33;1,44]	0,61 [0,32;1,18]
Placebo	57	15 (26,3)	24 (42,1)		
*Interaktionstests: p=0,94 nach 12 Wochen / p=0,10 nach der Behandlungsphase °Interaktionstests: p=0,02 / p=0,29					

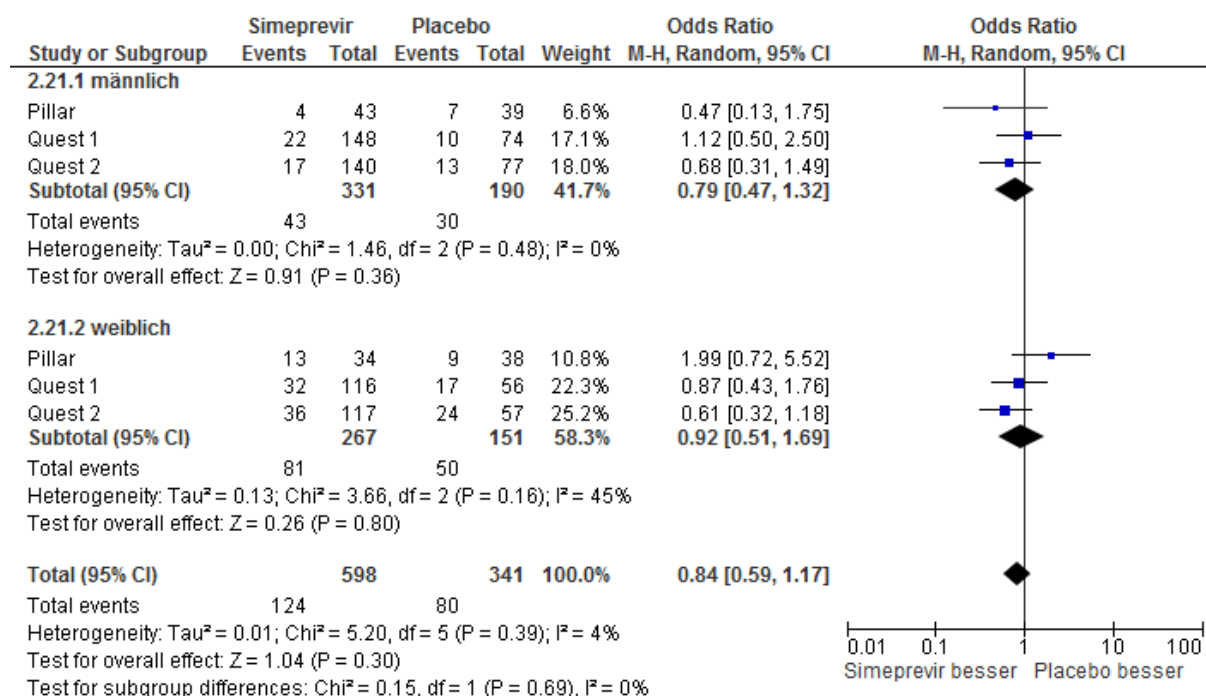


Abbildung 143: Meta-Analyse Anämie aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Geschlecht, Simeprevir versus Placebo

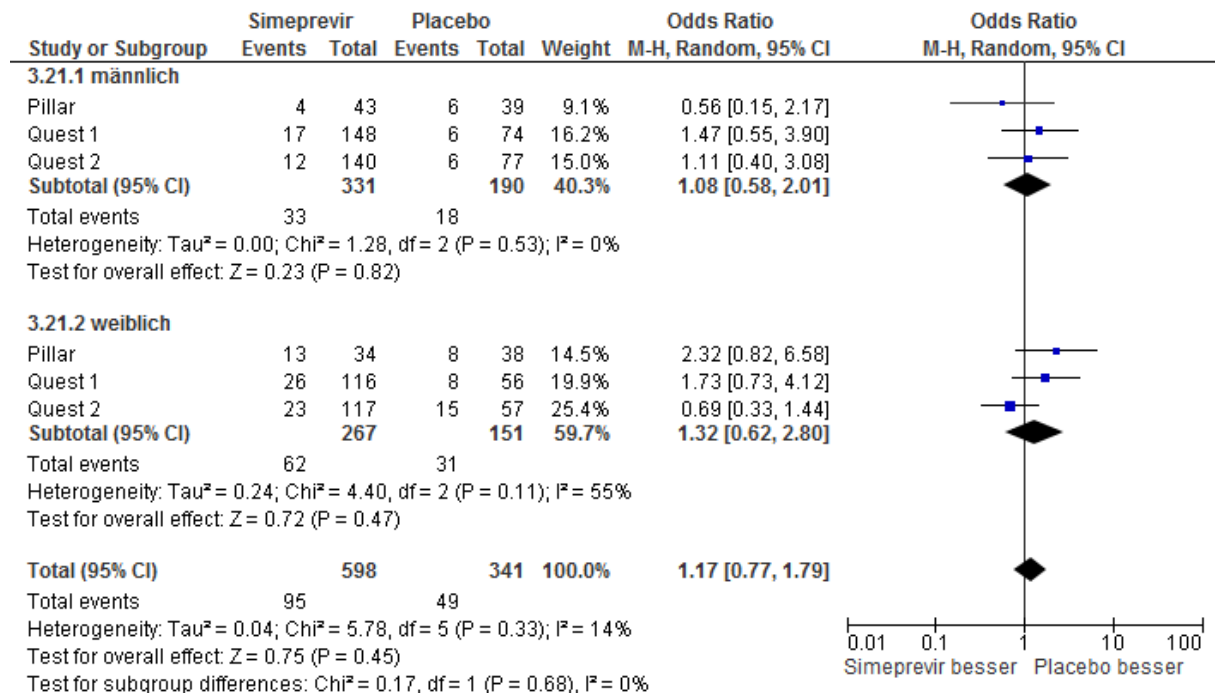


Abbildung 144: Meta-Analyse Anämie aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Geschlecht, Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Metavir Score

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odd Ratio [95%-KI]	Odd Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsern*					
PROMISE					
F0-F2:					
Simeprevir	167	15 (9,0)	22 (13,2)	1,51	0,63
Placebo	98	6 (6,1)	19 (19,4)	[0,57;4,04]	[0,32;1,24]
F3-F4:					
Simeprevir	83	14 (16,9)	19 (22,9)	3,25	0,96
Placebo	34	2 (5,9)	8 (23,5)	[0,70;15,14]	[0,38;2,48]
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
F0-F2:					
Simeprevir	173	21 (12,1)	48 (27,7)	0,25 [0,15;0,44]	0,57 [0,37;0,89]
Telaprevir	184	65 (35,3)	74 (40,2)		
F3-F4:					
Simeprevir	138	24 (17,4)	37 (26,8)	0,31	0,44 [0,27;0,73]
Telaprevir	148	60 (40,5)	67 (45,3)	[0,18;0,53]	
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
F0-F2:					
Simeprevir	70	16 (22,9)	16 (22,9)	1,30	1,19
Placebo	70	13 (18,6)	14 (20,0)	[0,57;2,95]	[0,53;2,66]
F3-F4:					
Simeprevir	7	1 (14,3)	1 (14,3)	1,00	0,42
Placebo	7	1 (14,3)	2 (28,6)	[0,05;19,96]	[0,03;6,06]
QUEST-1					
F0-F2:					
Simeprevir	182	28 (15,4)	35 (19,2)	1,64	0,83
Placebo	90	9 (10,0)	20 (22,2)	[0,74;3,63]	[0,45;1,55]
F3-F4:					
Simeprevir	76	14 (18,4)	18 (23,7)	1,58	1,46
Placebo	40	5 (12,5)	7 (17,5)	[0,53;4,76]	[0,55;3,87]

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odd Ratio [95%-KI]	Odd Ratio [95 %-KI]
QUEST-2					
F0-F2:					
Simeprevir	195	19 (9,7)	33 (16,9)	0,81 [0,38;	0,60 [0,33;
Placebo	102	12 (11,8)	26 (25,5)	1,74]	1,07]
F3-F4:					
Simeprevir	53	15 (28,3)	17 (32,1)	1,01	0,90
Placebo	32	9 (28,1)	11 (34,4)	[0,38;2,67]	[0,36;2,28]
*Interaktionstests: p=0,41 nach 12 Wochen / p=0,47 nach der Behandlungsphase °Interaktionstests: p=0,61 / p=0,46					

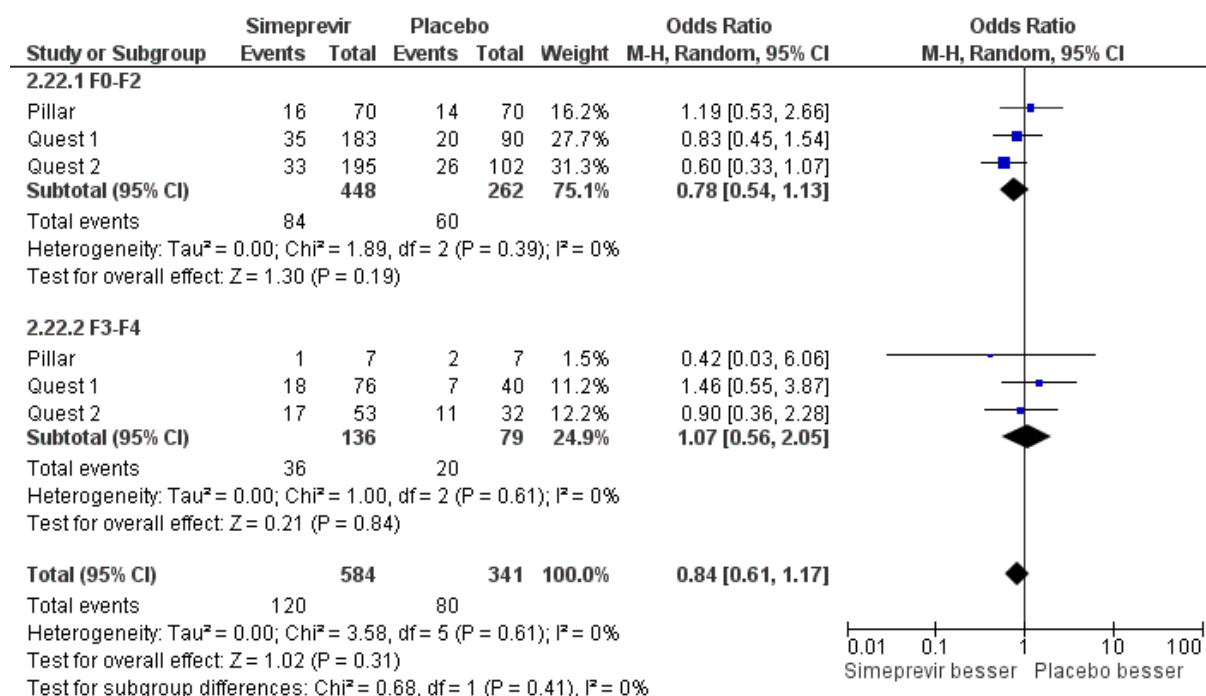


Abbildung 145: Meta-Analyse Anämie aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Metavir Score; Simeprevir versus Placebo

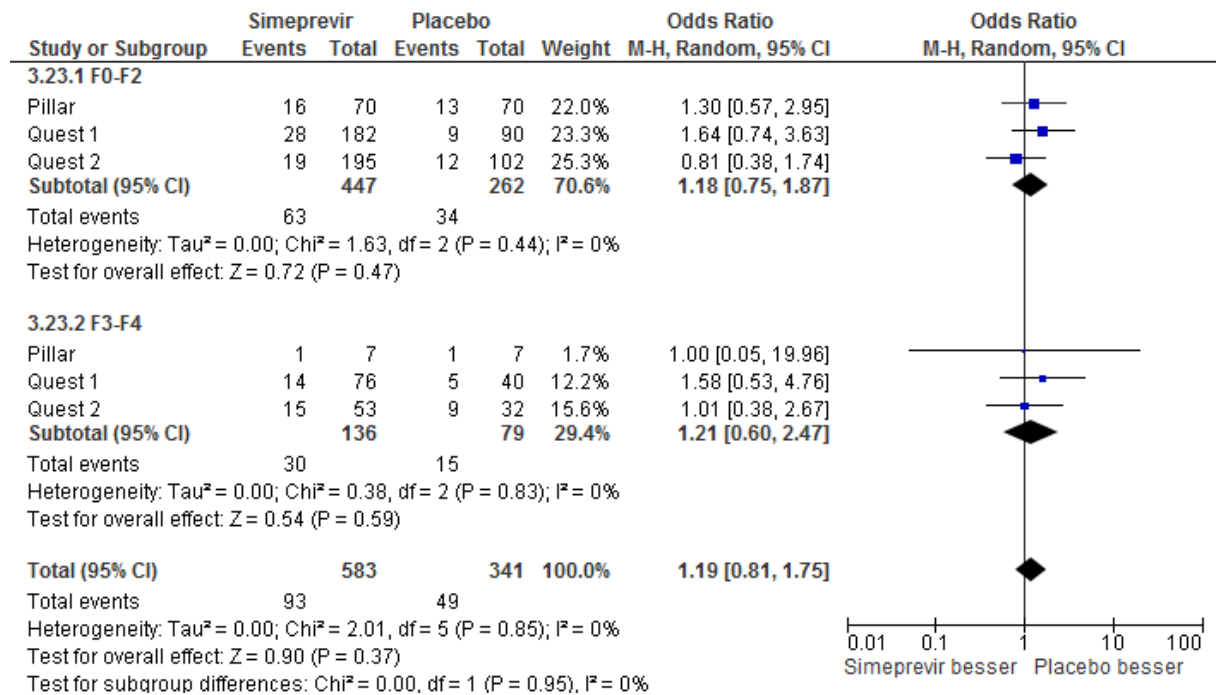


Abbildung 146: Meta-Analyse Anämie aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Metavir Score; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Viruslast

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsern*					
PROMISE					
≤800.000					
Simeprevir	41	3 (7,3)	6 (14,6)	1,74 [0,17; 17,73]	0,62 [0,17; 2,30]
Placebo	23	1 (4,3)	5 (21,7)		
>800.000					
Simeprevir	219	26 (11,9)	38 (17,4)	1,98 [0,83; 4,72]	0,84 [0,47; 1,51]
Placebo	110	7 (6,4)	22 (20,0)		
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
≤800.000					
Simeprevir	44	8 (18,2)	13 (29,5)	0,36 [0,14; 0,94]	0,58 [0,25; 1,36]
Telaprevir	50	19 (38,0)	21 (42,0)		
>800.000					
Simeprevir	335	43 (12,8)	86 (25,7)	0,25 [0,17; 0,36]	0,47 [0,34; 0,66]
Telaprevir	334	125 (37,4)	141 (42,2)		
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
≤800.000					
Simeprevir	8	1 (12,5)	1 (12,5)	0,36 [0,03; 3,92]	0,36 [0,03; 3,92]
Placebo	14	4 (28,6)	4 (28,6)		
>800.000					
Simeprevir	69	16 (23,2)	16 (23,2)	1,60 [0,67; 3,85]	1,28 [0,55; 2,98]
Placebo	63	10 (15,9)	12 (19,0)		
QUEST-1					
≤800.000					
Simeprevir	46	4 (8,7)	5 (10,9)	1,52 [0,26; 8,84]	0,57 [0,16; 2,05]
Placebo	34	2 (5,9)	6 (17,6)		
>800.000					
Simeprevir	218	39 (17,9)	49 (22,5)	1,53 [0,76; 3,06]	1,04 [0,58; 1,85]
Placebo	96	12 (12,5)	21 (21,9)		

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungsphase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
QUEST-2					
≤800.000					
Simeprevir	58	9 (15,5)	16 (27,6)	0,64 [0,22; 1,85]	0,76 [0,31; 1,88]
Placebo	36	8 (22,2)	12 (33,3)		
>800.000					
Simeprevir	199	26 (13,1)	37 (18,6)	0,98 [0,48; 2,01]	0,67 [0,37; 1,19]
Placebo	98	13 (13,3)	25 (25,5)		
*Interaktionstests: p=0,92 nach 12 Wochen / p=0,67 nach der Behandlungsphase °Interaktionstests: p=0,46 / p=0,66					

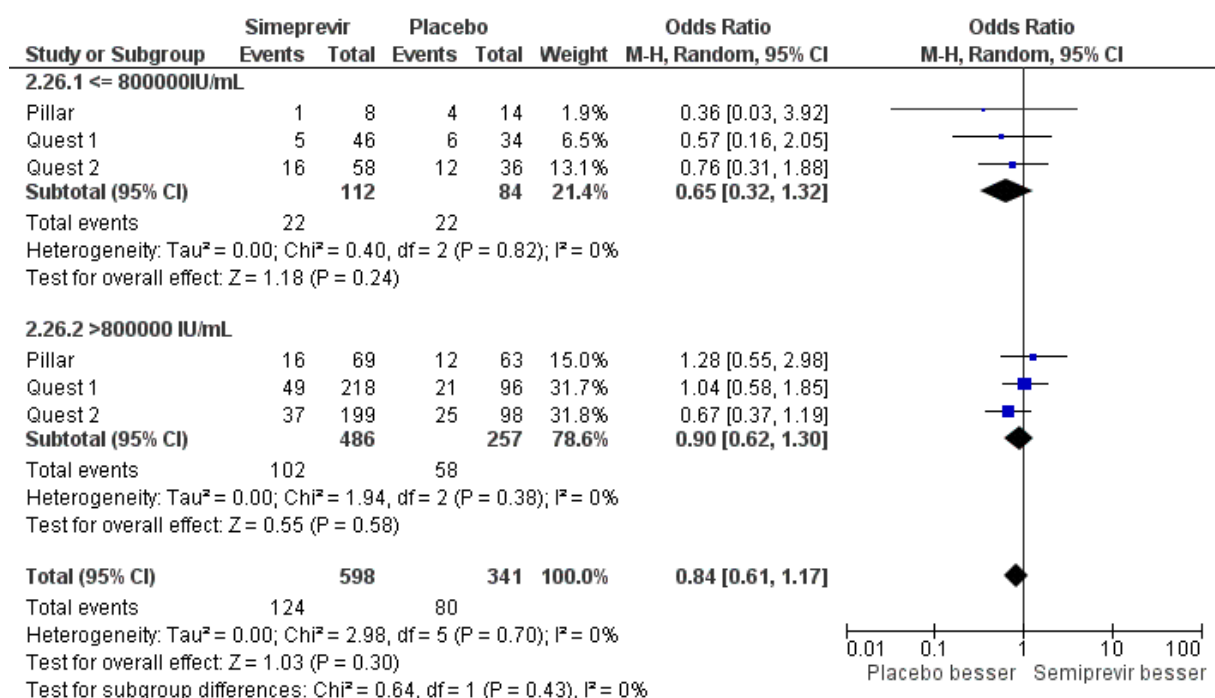


Abbildung 147: Meta-Analyse Anämie aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Viruslast; Simeprevir versus Placebo

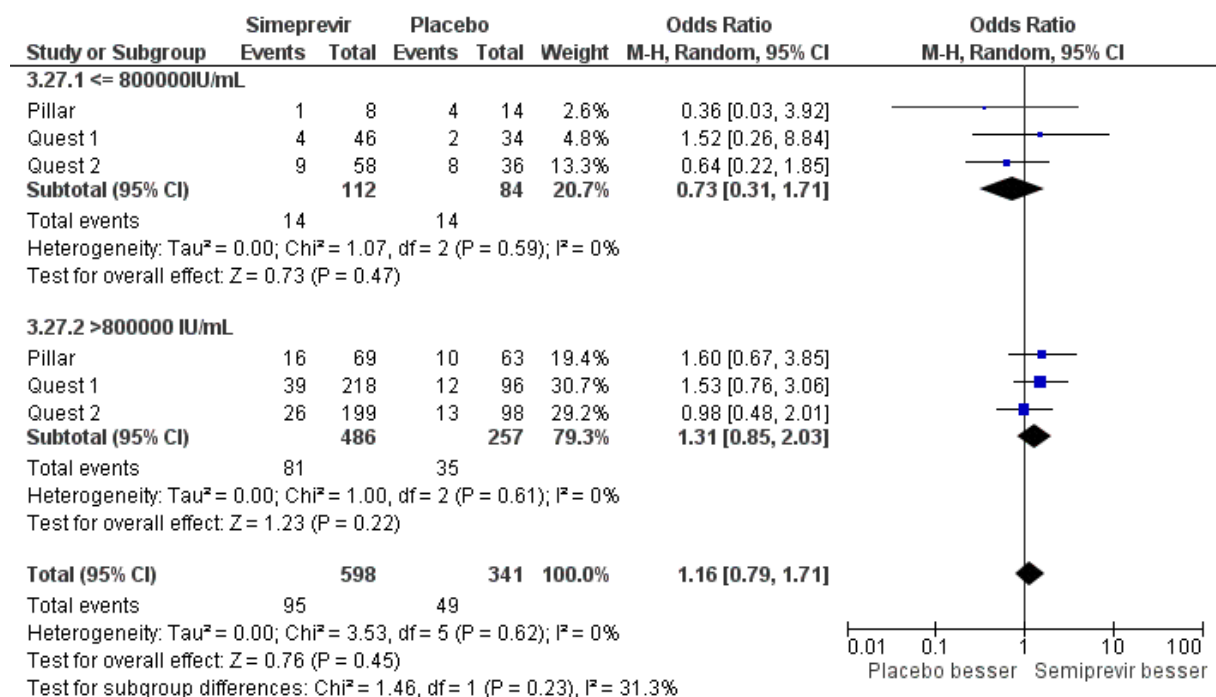


Abbildung 148: Meta-Analyse Anämie aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Viruslast; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-118: Ergebnisse für Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Genotyp

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsern*					
PROMISE					
Genotyp 1a:					
Simeprevir	111	15 (13,5)	23 (20,7)	4,06 [0,89; 18,45]	1,31 [0,56; 3,06]
Placebo	54	2 (3,7)	9 (16,7)		
Genotyp 1b:					
Simeprevir	149	14 (9,4)	21 (14,1)	1,26 [0,47 ;3,42]	0,56 [0,28; 1,12]
Placebo	79	6 (7,6)	18 (22,8)		
Studie mit Non-Respondern*					
ATTAIN°					
Genotyp 1a:					
Simeprevir	164	17 (10,4)	31 (18,9)	0,26 [0,14; 0,47]	0,45 [0,27; 0,75]
Telaprevir	164	51 (31,1)	56 (34,1)		
Genotyp 1b:					

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Simeprevir Telaprevir	215 220	34 (15,8) 93 (42,3)	68 (31,6) 106 (48,2)	0,26 [0,16; 0,40]	0,50 [0,34; 0,74]
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
Genotyp 1a:					
Simeprevir	37	9 (24,3)	9 (24,3)	1,06 [0,34; 3,27]	0,88 [0,29; 2,67]
Placebo	30	7 (23,3)	8 (26,7)		
Genotyp 1b:					
Simeprevir	38	7 (18,4)	7 (18,4)	1,29 [0,41; 4,07]	1,10 [0,36; 3,37]
Placebo	47	7 (14,9)	8 (17,0)		
QUEST-1					
Genotyp 1a:					
Simeprevir	147	24 (16,3)	32 (21,8)	1,87 [0,76; 4,56]	1,31 [0,64; 2,67]
Placebo	74	7 (9,5)	13 (17,6)		
Genotyp 1b:					
Simeprevir	117	19 (16,2)	22 (18,8)	1,36 [0,53; 3,45]	0,69 [0,32; 1,49]
Placebo	56	7 (12,5)	14 (25,0)		
QUEST-2					
Genotyp 1a:					
Simeprevir	107	18 (16,8)	22 (20,6)	1,24 [0,50; 3,06]	0,97 [0,44; 2,14]
Placebo	57	8 (14,0)	12 (21,1)		
Genotyp 1b:					
Simeprevir	150	17 (11,3)	31 (20,7)	0,63 [0,29; 1,37]	0,54 [0,29; 1,01]
Placebo	77	13 (16,9)	25 (32,5)		
*Interaktionstests: p=0,21 nach 12 Wochen / p=0,13 nach der Behandlungsphase °Interaktionstests: p=1,00 / p=0,76					

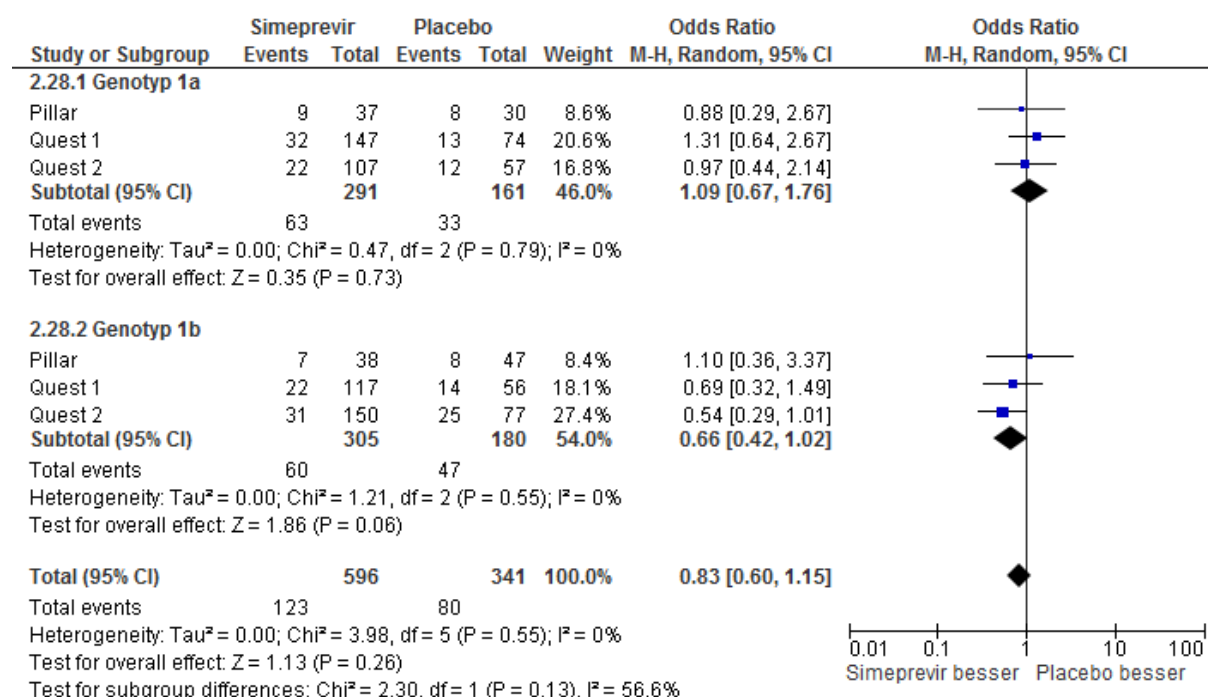


Abbildung 149: Meta-Analyse Anämie aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Genotyp, Simeprevir versus Placebo

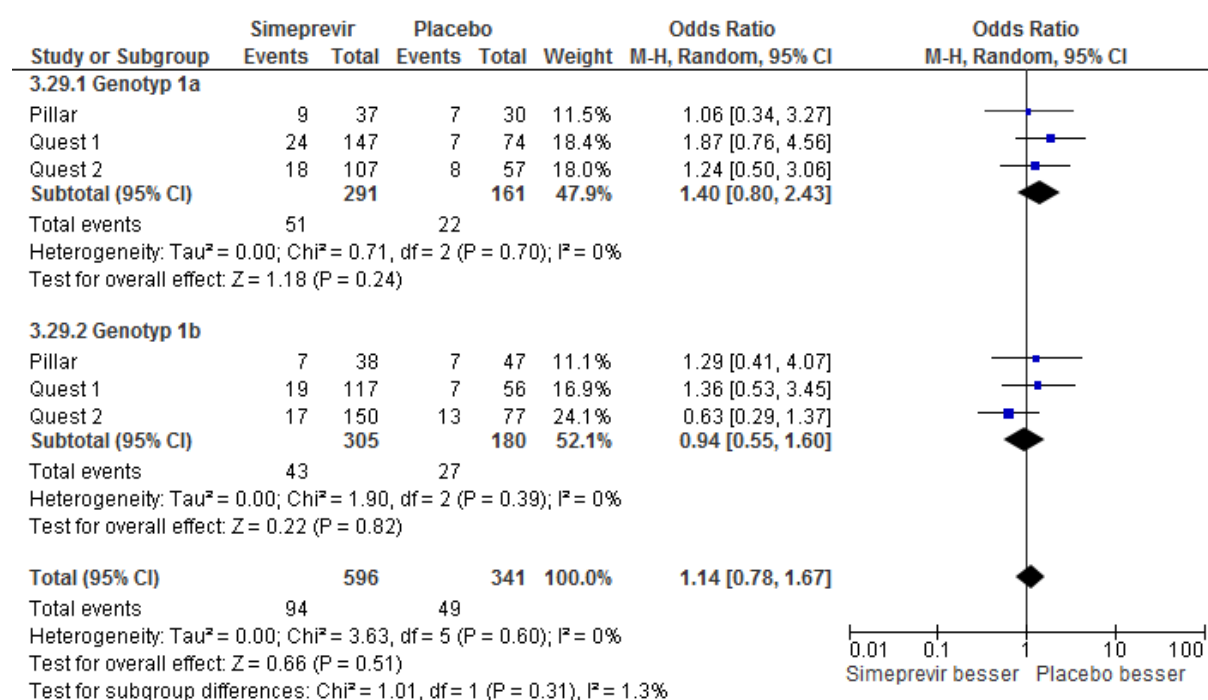


Abbildung 150: Meta-Analyse Anämie aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Genotyp, Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Q80K

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsern*					
PROMISE					
Q80K:					
Simeprevir	31	8 (25,8)	12 (38,7)	6,61 [0,76; 57,64]	1,89 [0,55; 6,57]
Placebo	20	1 (5,0)	5 (25,0)		
Kein Q80K:					
Simeprevir	226	21 (9,3)	32 (14,2)	1,55 [0,64; 3,77]	0,68 [0,38, 1,24]
Placebo	113	7 (6,2)	22 (19,5)		
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
Q80K:					
Simeprevir	38	3 (7,9)	7 (18,4)	0,15 [0,04; 0,63]	0,35 [0,11; 1,07]
Telaprevir	28	10 (35,8)	11 (39,3)		
Kein Q80K:					
Simeprevir	335	47 (14,0)	90 (26,9)	0,28 [0,19; 0,40]	0,51 [0,37; 0,70]
Telaprevir	350	130 (37,1)	147 (42,0)		
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
Q80K:					
Simeprevir	6	2 (33,3)	2 (33,3)	3,00 [0,20; 45,24]	3,00 [0,20; 45,24]
Placebo	7	1 (14,3)	1 (14,3)		
Kein Q80K:					
Simeprevir	71	15 (21,1)	15 (21,1)	1,15 [0,50; 2,65]	0,96 [0,43; 2,16]
Placebo	69	13 (18,8)	15 (21,7)		
QUEST-1					
Q80K:					
Simeprevir	61	9 (14,8)	11 (18,0)	1,56 [0,39; 6,23]	0,88 [0,29; 2,66]
Placebo	30	3 (10,0)	6 (20,0)		
Kein Q80K:					
Simeprevir	201	33 (16,4)	42 (20,9)	1,57 [0,76; 3,26]	1,04 [0,57; 1,90]
Placebo	99	11 (11,1)	20 (20,2)		
QUEST-2					
Q80K:					
Simeprevir	26	3 (11,5)	5 (19,2)	1,70 [0,16; 18,02]	1,43 [0,24; 8,53]
Placebo	14	1 (7,1)	2 (14,3)		

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Kein Q80K: Simeprevir Placebo	229 116	31 (13,5) 20 (17,2)	47 (20,5) 34 (29,3)	0,75 [0,41; 1,39]	0,62 [0,37; 1,04]

*Interaktionstests: p=0,22 nach 12 Wochen / p=0,15 nach der Behandlungsphase °Interaktionstests: p=0,43 / p=0,53

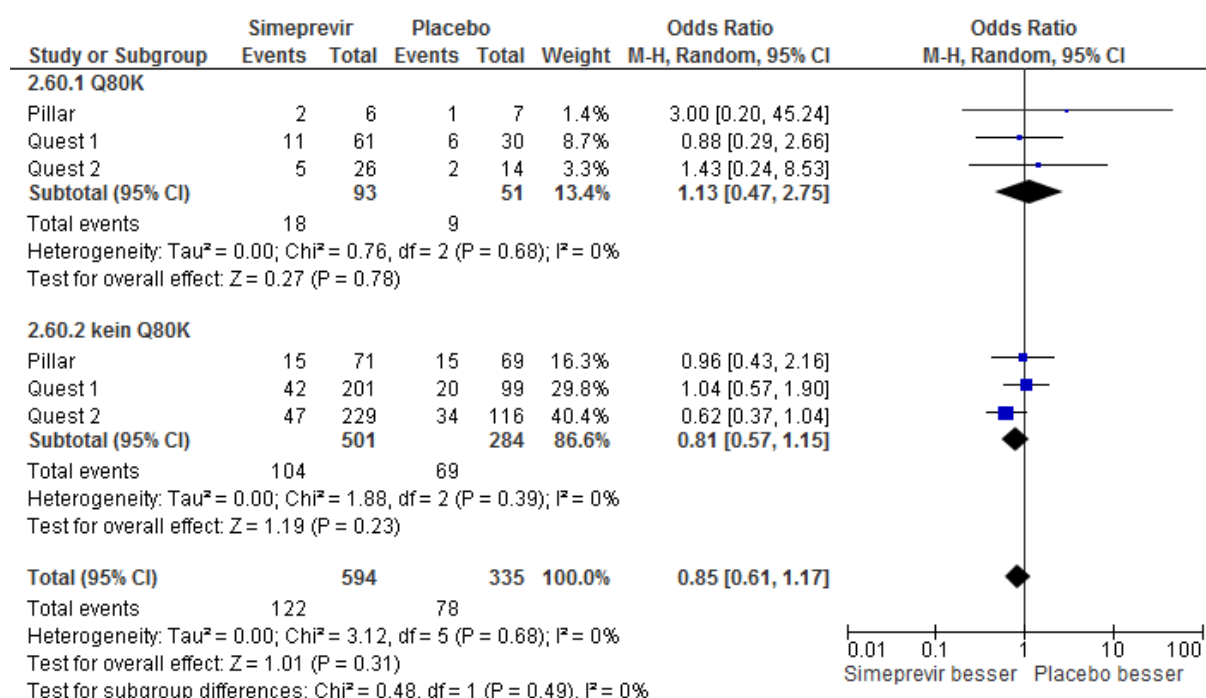


Abbildung 151: Meta-Analyse Anämie aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Q80K, Simeprevir versus Placebo

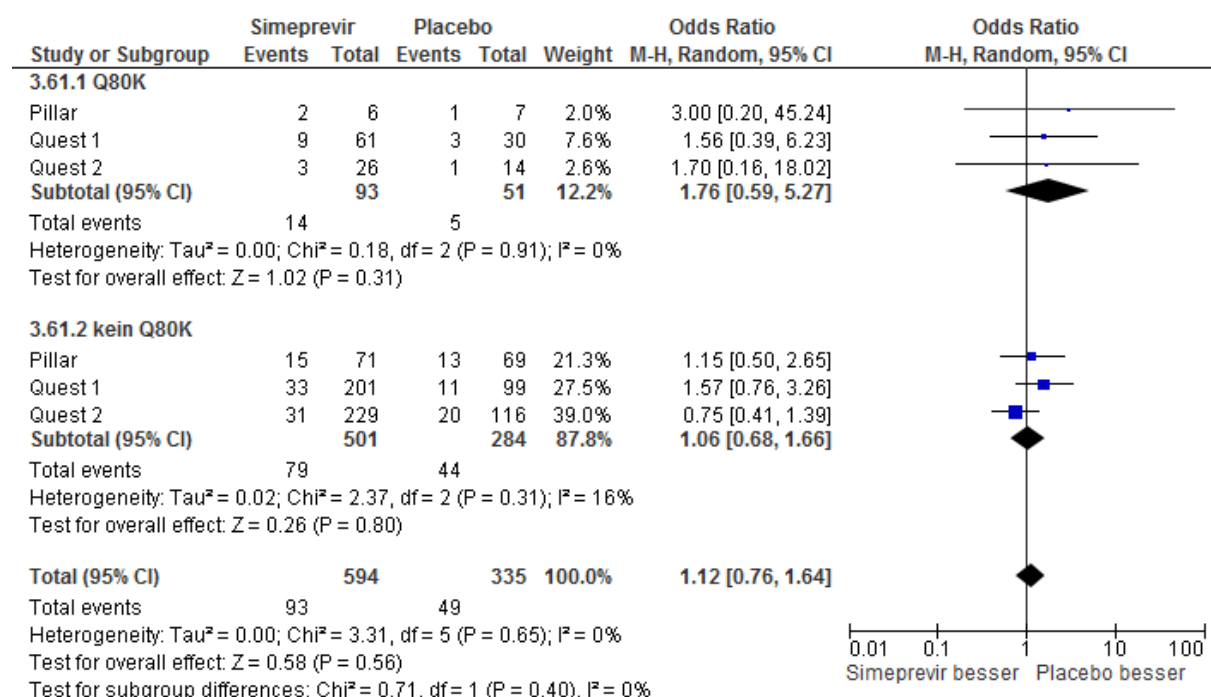


Abbildung 152: Meta-Analyse Anämie aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Q80K, Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-120: Ergebnisse für Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und während der Behandlungsphase) stratifiziert nach Ländern

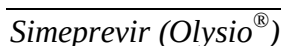
Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo / Telaprevir** N / n (%)		OR [95%-KI]
Studie mit Relapser					
PROMISE*					
Australien 12 Wochen Behandlungsphase	9	1 (11,1)	7	0 (0,0)	2,65 [0,09; 75,29]
	9	2 (22,2)	7	0 (0,0)	5,00 [0,20; 122,74]
Österreich	12	2 (16,7)	8	0 (0,0)	4,05 [0,17; 96,19]
	12	4 (33,3)	8	0 (0,0)	9,00 [0,42; 194,37]
Belgien	14	2 (14,3)	3	0 (0,0)	1,40 [0,05; 36,45]
	14	4 (28,6)	3	0 (0,0)	3,00 [0,13; 70,87]
Kanada	6	2 (33,3)	8	0 (0,0)	9,44 [0,37; 242,18]
	6	2 (33,3)	8	1 (12,5)	3,50 [0,24; 51,90]
Deutschland	25	0 (0,0)	16	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	25	1 (4,0)	16	2 (12,5)	0,29 [0,02; 3,52]
Spanien	14	1 (7,1)	8	1 (12,3)	0,54 [0,03; 9,99]
	14	1 (7,1)	8	3 (37,5)	0,13 [0,01; 1,54]
Frankreich	26	3 (11,5)	6	0 (0,0)	1,94 [0,09; 42,46]
	26	3 (11,5)	6	1 (16,7)	0,65 [0,06; 7,64]

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo / Telaprevir** N / n (%)		OR [95%-KI]
Großbritannien	18	3 (16,7)	10	0 (0,0)	4,74 [0,22; 101,64]
	18	4 (22,2)	10	2 (20,0)	1,14 [0,17; 7,69]
Italien	13	2 (15,4)	6	1 (16,7)	0,91 [0,07; 12,52]
	13	2 (15,4)	6	4 (66,7)	0,09 [0,01; 0,88]
Neuseeland	14	0 (0,0)	3	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	14	0 (0,0)	3	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Polen	41	1 (2,4)	18	0 (0,0)	1,37 [0,05; 35,25]
	41	3 (7,3)	18	4 (22,2)	0,28 [0,05; 1,39]
Puerto Rico	1	0 (0,0)	-	.	Nicht berechenbar
	1	0 (0,0)			Nicht berechenbar
Russland	21	1 (4,8)	15	1 (6,7)	0,70 [0,04; 12,16]
	21	3 (14,3)	15	1 (6,7)	2,33 [0,22; 24,92]
USA	46	11 (23,9)	25	5 (20,0)	1,26 [0,38; 4,14]
	46	15 (32,6)	25	9 (36,0)	0,86 [0,31; 2,39]
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
Argentinien	16	4 (25,0)	8	3 (37,5)	0,56 [0,09; 3,44]
	16	8 (50,0)	8	3 (37,5)	1,67 [0,29; 9,45]
Australien	6	0 (0,0)	9	5 (55,6)	0,06 [0,00; 1,45]
	6	0 (0,0)	9	5 (55,6)	0,06 [0,00; 1,45]
Österreich	8	1 (12,5)	9	3 (33,3)	0,29 [0,02; 3,52]
	8	1 (12,5)	9	3 (33,3)	0,29 [0,02; 3,52]
Belgien	5	0 (0,0)	4	2 (50,0)	0,09 [0,00; 2,68]
	5	2 (40,0)	4	2 (50,0)	0,67 [0,05; 9,47]
Bulgarien	16	2 (12,5)	16	12 (75,0)	0,05 [0,01; 0,31]
	16	5 (31,3)	16	13 (81,3)	0,05 [0,01; 0,31]
Brasilien	20	2 (10,0)	26	2 (7,7)	1,33 [0,17; 10,39]
	20	6 (30,0)	26	2 (7,7)	5,14 [0,91; 29,03]
Kanada	7	1 (14,3)	9	1 (11,1)	1,33 [0,07; 25,91]
	7	3 (42,9)	9	1 (11,1)	6,00 [0,46; 77,75]
Schweiz	5	0 (0,0)	2	1 (50,0)	0,09 [0,00; 3,59]
	5	0 (0,0)	2	1 (50,0)	0,09 [0,00; 3,59]
Tschechien	14	2 (14,3)	25	6 (24,0)	0,53 [0,09; 3,06]
	14	3 (21,4)	25	8 (32,0)	0,58 [0,13; 2,67]
Deutschland	20	2 (10,0)	16	5 (31,5)	0,24 [0,04; 1,48]
	20	4 (20,0)	16	6 (37,5)	0,42 [0,09; 1,85]
Dänemark	2	0 (0,0)	--		Nicht berechenbar
	2	0 (0,0)			Nicht berechenbar
Spanien	23	4 (17,4)	17	6 (35,3)	0,39 [0,09; 1,67]
	23	7 (30,4)	17	7 (41,2)	0,63 [0,17; 2,32]

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo / Telaprevir** N / n (%)		OR [95%-KI]
Frankreich	5	1 (20,0)	10	2 (20,0)	1,00 [0,07; 14,64]
	5	1 (20,0)	10	2 (20,0)	1,00 [0,07; 14,64]
Großbritannien	8	1 (12,5)	13	4 (30,8)	0,32 [0,03; 3,56]
	8	2 (25,0)	13	4 (30,8)	0,75 [0,10; 5,47]
Griechenland	6	3 (50,0)	9	5 (55,6)	0,80 [0,10; 6,35]
	6	3 (50,0)	9	5 (55,6)	0,80 [0,10; 6,35]
Ungarn	15	1 (6,7)	14	4 (28,6)	0,18 [0,02; 1,85]
	15	1 (6,7)	14	6 (42,9)	0,10 [0,01; 0,94]
Israel	14	1 (7,1)	13	5 (38,5)	0,12 [0,01; 1,25]
	14	4 (28,6)	13	7 (53,8)	0,34 [0,07; 1,68]
Italien	25	1 (4,0)	24	13 (54,2)	0,04 [0,00; 0,30]
	25	3 (12,0)	24	13 (54,2)	0,12 [0,03; 0,49]
Norwegen	5	1 (20,0)	5	0 (0,0)	3,67 [0,12; 113,73]
	5	1 (20,0)	5	0 (0,0)	3,67 [0,12; 113,73]
Polen	46	4 (8,7)	45	16 (35,6)	0,17 [0,05; 0,57]
	46	12 (26,1)	45	19 (42,2)	0,48 [0,20; 1,17]
Portugal	10	0 (0,0)	9	4 (44,4)	0,06 [0,00; 1,29]
	10	2 (20,0)	9	4 (44,4)	0,31 [0,04; 2,38]
Rumänien	39	7 (17,9)	43	21 (48,8)	0,23 [0,08; 0,63]
	39	14 (35,9)	43	22 (51,2)	0,53 [0,22; 1,30]
Schweden	15	3 (20,0)	11	5 (45,5)	0,30 [0,05; 1,70]
	15	3 (20,0)	11	5 (45,5)	0,30 [0,05; 1,70]
USA	49	10 (20,4)	47	19 (40,4)	0,38 [0,15; 0,94]
	49	14 (28,6)	47	24 (51,1)	0,38 [0,16; 0,89]
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
Australien 12 Wochen Behandlungsphase	6	3 (50,0)	2	0 (0,0)	5,00 [0,17; 146,64]
	6	3 (50,0)	2	0 (0,0)	5,00 [0,17; 146,64]
Österreich	3	0 (0,0)	7	3 (42,9)	0,18 [0,01; 4,86]
	3	0 (0,0)	7	3 (42,9)	0,18 [0,01; 4,86]
Belgien	7	3 (42,9)	5	1 (20,0)	3,00 [0,21; 42,62]
	7	3 (42,9)	5	1 (20,0)	3,00 [0,21; 42,62]
Kanada	4	1 (25,0)	7	1 (14,3)	2,00 [0,09; 44,35]
	4	1 (25,0)	7	3 (42,9)	0,44 [0,03; 6,70]
Deutschland	10	1 (10,0)	14	2 (14,3)	0,67 [0,05; 8,55]
	10	1 (10,0)	14	2 (14,3)	0,67 [0,05; 8,55]
Dänemark	-	-	1	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	-	-	1	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Spanien	4	0 (0,0)	5	1 (20,0)	0,33 [0,01; 10,57]
	4	0 (0,0)	5	1 (20,0)	0,33 [0,01; 10,57]

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo / Telaprevir** N / n (%)		OR [95%-KI]
Frankreich	10	2 (20,0)	7	1 (14,3)	1,50 [0,11; 20,68]
	10	2 (20,0)	7	1 (14,3)	1,50 [0,11; 20,68]
Norwegen	4	0 (0,0)	3	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	4	0 (0,0)	3	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Neuseeland	1	0 (0,0)	2	2 (100,0)	0,07 [0,00; 5,49]
	1	0 (0,0)	2	2 (100,0)	0,07 [0,00; 5,49]
Polen	8	2 (25,0)	9	0 (0,0)	7,31 [0,30; 178,57]
	8	2 (25,0)	9	0 (0,0)	7,31 [0,30; 178,57]
Russland	10	0 (0,0)	7	1 (14,3)	0,21 [0,01; 5,86]
	10	0 (0,0)	7	1 (14,3)	0,21 [0,01; 5,86]
USA	10	5 (50,0)	8	2 (25,0)	3,00 [0,40; 22,71]
	10	5 (50,0)	8	2 (25,0)	3,00 [0,40; 22,71]
QUEST 1					
Australien 12 Wochen Behandlungsphase	21	1 (4,8)	14	0 (0,0)	0,30 [0,02; 3,67]
	21	1 (4,8)	14	2 (14,3)	2,12 [0,08; 55,86]
Kanada	19	2 (10,5)	12	1 (8,3)	1,29 [0,10; 16,04]
	19	3 (15,8)	12	3 (25,0)	0,56 [0,09; 3,39]
Deutschland	8	0 (0,0)	3	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	8	0 (0,0)	3	3 (100,0)	0,01 [0,00; 0,51]
Spanien	5	1 (20,0)	2	0 (0,0)	1,67 [0,05; 58,28]
	5	1 (20,0)	2	0 (0,0)	1,67 [0,05; 58,28]
Großbritannien	32	6 (18,8)	9	1 (11,1)	1,85 [0,19; 17,70]
	32	8 (25,0)	9	1 (11,1)	2,67 [0,29; 24,74]
Italien	8	3 (37,5)	5	1 (20,0)	2,40 [0,18; 32,88]
	8	3 (37,5)	5	1 (20,0)	2,40 [0,18; 32,88]
Mexiko	13	0 (0,0)	8	1 (12,5)	0,19 [0,01; 5,14]
	13	1 (7,7)	8	2 (25,0)	0,25 [0,02; 3,34]
Neuseeland	15	3 (20,0)	3	0 (0,0)	1,96 [0,08; 47,67]
	15	3 (20,0)	3	0 (0,0)	1,96 [0,08; 47,67]
Puerto Rico	2	1 (50,0)	2	2 (100,0)	0,20 [0,00; 8,82]
	2	1 (50,0)	2	2 (100,0)	0,20 [0,00; 8,82]
Rumänien	7	2 (28,6)	3	0 (0,0)	3,18 [0,12; 87,92]
	7	2 (28,6)	3	0 (0,0)	3,18 [0,12; 87,92]
Russland	36	2 (5,6)	17	1 (5,9)	0,94 [0,08; 11,16]
	36	3 (8,3)	17	3 (17,6)	0,42 [0,08; 2,36]
Ukraine	18	3 (16,7)	13	1 (7,7)	2,40 [0,22; 26,12]
	18	3 (16,7)	13	2 (15,4)	1,10 [0,16; 7,74]
USA	80	19 (23,8)	39	6 (15,4)	1,71 [0,62; 4,71]
	80	25 (31,3)	39	8 (20,5)	1,76 [0,71; 4,37]

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo / Telaprevir** N / n (%)		OR [95%-KI]
QUEST 2					
Argentinien 12 Wochen Behandlungsphase	17	7 (41,2)	6	3 (50,0)	0,70 [0,11; 4,54]
	17	8 (47,1)	6	4 (66,7)	0,44 [0,06; 3,11]
Österreich	13	2 (15,4)	9	1 (11,1)	1,45 [0,11; 18,96]
	13	2 (15,4)	9	2 (22,2)	0,64 [0,07; 5,61]
Belgien	20	5 (25,0)	7	1 (14,3)	2,00 [0,19; 20,90]
	20	5 (25,0)	7	2 (28,6)	0,83 [0,12; 5,72]
Bulgarien	10	4 (40,0)	7	1 (14,3)	4,00 [0,34; 47,11]
	10	6 (60,0)	7	2 (28,6)	3,75 [0,47; 29,75]
Brasilien	24	0 (0,0)	13	2 (15,4)	0,09 [0,00; 2,12]
	24	0 (0,0)	13	4 (30,8)	0,04 [0,00; 0,88]
Deutschland	26	1 (3,8)	18	2 (11,1)	0,32 [0,03; 3,83]
	26	2 (7,7)	18	3 (16,7)	0,42 [0,06; 2,79]
Spanien	8	0 (0,0)	8	1 (12,5)	0,29 [0,01; 8,37]
	8	0 (0,0)	8	1 (12,5)	0,29 [0,01; 8,37]
Frankreich	18	5 (27,8)	7	1 (14,3)	2,31 [0,22; 24,32]
	18	8 (44,4)	7	1 (14,3)	4,80 [0,48; 48,46]
Niederlande	4	0 (0,0)	3	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	4	0 (0,0)	3	1 (33,3)	0,19 [0,01; 6,48]
Polen	45	2 (4,4)	20	2 (10,0)	0,42 [0,05; 3,21]
	45	7 (15,6)	20	8 (40,0)	0,28 [0,08; 0,92]
Portugal	9	0 (0,0)	8	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	9	1 (11,1)	8	0 (0,0)	3,00 [0,11; 84,56]
Slowakei	4	1 (25,0)	1	0 (0,0)	1,29 [0,03; 53,51]
	4	1 (25,0)	1	0 (0,0)	1,29 [0,03; 53,51]
Türkei	5	1 (20,0)	2	1 (50,0)	0,25 [0,01; 8,56]
	5	3 (60,0)	2	1 (50,0)	1,50 [0,06; 40,63]
USA	54	7 (13,0)	25	6 (24,0)	0,47 [0,14; 1,59]
	54	10 (18,5)	25	8 (32,0)	0,48 [0,16; 1,43]
* p-Wert des Interaktionstests p=0,97 nach 12 Wochen / p=0,22 nach Behandlungsphase °Interaktionstests: p=0,58 / 0,18 **Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa					



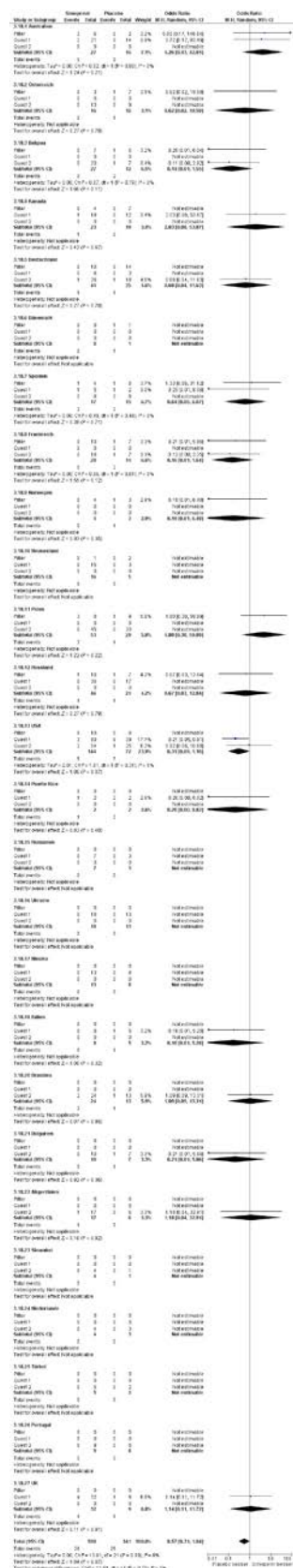


Abbildung 154: Meta-Analyse Anämie aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Ländern, Simeprevir versus Placebo

Tabellen und Forest-Plots der Psychischen Störungen:

Tabelle 4-121: Ergebnisse für Psychische Störungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Alter

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsern*					
PROMISE					
Alter ≤45 Jahre:					
Simeprevir	78	19 (24,4)	24 (30,8)	1,29 [0,49; 3,42]	1,28 [0,52; 3,15]
Placebo	35	7 (20,0)	9 (25,7)		
Alter 45-65 Jahre:					
Simeprevir	172	72 (41,9)	80 (46,5)	0,95 [0,57; 1,57]	0,75 [0,45; 1,24]
Placebo	95	41 (43,2)	51 (53,7)		
Alter >65 Jahre:					
Simeprevir	10	2 (20,0)	4 (40,0)	0,13 [0,01; 2,18]	0,33 [0,02; 5,03]
Placebo	3	2 (66,7)	2 (66,7)		
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
Alter ≤45 Jahre:					
Simeprevir	119	27 (22,7)	35 (29,4)	1,04 [0,56; 1,94]	0,98 [0,56; 1,72]
Telaprevir	114	25 (21,9)	34 (29,8)		
Alter 45-65 Jahre:					
Simeprevir	252	73 (29,0)	97 (38,5)	0,96 [0,66; 1,41]	1,02 [0,71; 1,46]
Telaprevir	255	76 (29,8)	97 (38,0)		
Alter >65 Jahre:					
Simeprevir	8	1 (12,5)	1 (12,5)	0,39 [0,04; 4,28]	0,16 [0,02; 1,67]
Telaprevir	15	4 (26,7)	7 (46,7)		
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
Alter ≤45 Jahre:					
Simeprevir	34	11 (32,4)	11 (32,4)	0,85 [0,32; 2,26]	0,69 [0,26; 1,80]
Placebo	39	14 (35,9)	16 (41,0)		
Alter 45-65 Jahre:					
Simeprevir	41	25 (61,0)	25 (61,0)	0,88 [0,35; 2,23]	0,78 [0,31; 1,99]
Placebo	36	23 (63,9)	24 (66,7)		
Alter >65 Jahre:					
Simeprevir	2	1 (50)	1 (50)	5,00 [0,11; 220,62]	5,00 [0,11; 220,62]
Placebo	2	0 (0,0)	0 (0,0)		

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
QUEST-1					
Alter ≤45 Jahre:					
Simeprevir	115	34 (29,6)	35 (30,4)	1,43 [0,67; 3,06]	1,11 [0,54; 2,27]
Placebo	53	12 (22,6)	15 (28,3)		
Alter 45-65 Jahre:					
Simeprevir	143	69 (48,3)	75 (52,4)	0,72 [0,41; 1,25]	0,64 [0,36; 1,14]
Placebo	76	43 (56,6)	48 (63,2)		
Alter >65 Jahre:					
Simeprevir	6	0 (0,0)	0 (0,0)	0,03[0,00; 1,90]	0,03 [0,00; 1,90]
Placebo	1	1 (100,0)	1 (100,0)		
QUEST-2					
Alter ≤45 Jahre:					
Simeprevir	122	46 (37,7)	51 (41,8)	1,07 [0,56; 2,04]	0,95 [0,50; 1,78]
Placebo	58	21 (36,2)	25 (43,1)		
Alter 45-65 Jahre:					
Simeprevir	130	56 (43,1)	60 (46,2)	1,51 [0,83; 2,76]	1,07 [0,60;1,91]
Placebo	72	24 (33,3)	32 (44,4)		
Alter >65 Jahre:					
Simeprevir	5	0 (0,0)	1 (20,0)	Nicht berechenbar	3,00
Placebo	4	0 (0,0)	0 (0,0)		[0,09;95,17]
*Interaktionstests: p=0,32 nach 12 Wochen / p=0,47 nach der Behandlungsphase / Interaktionstests: p=0,74 / p=0,31					

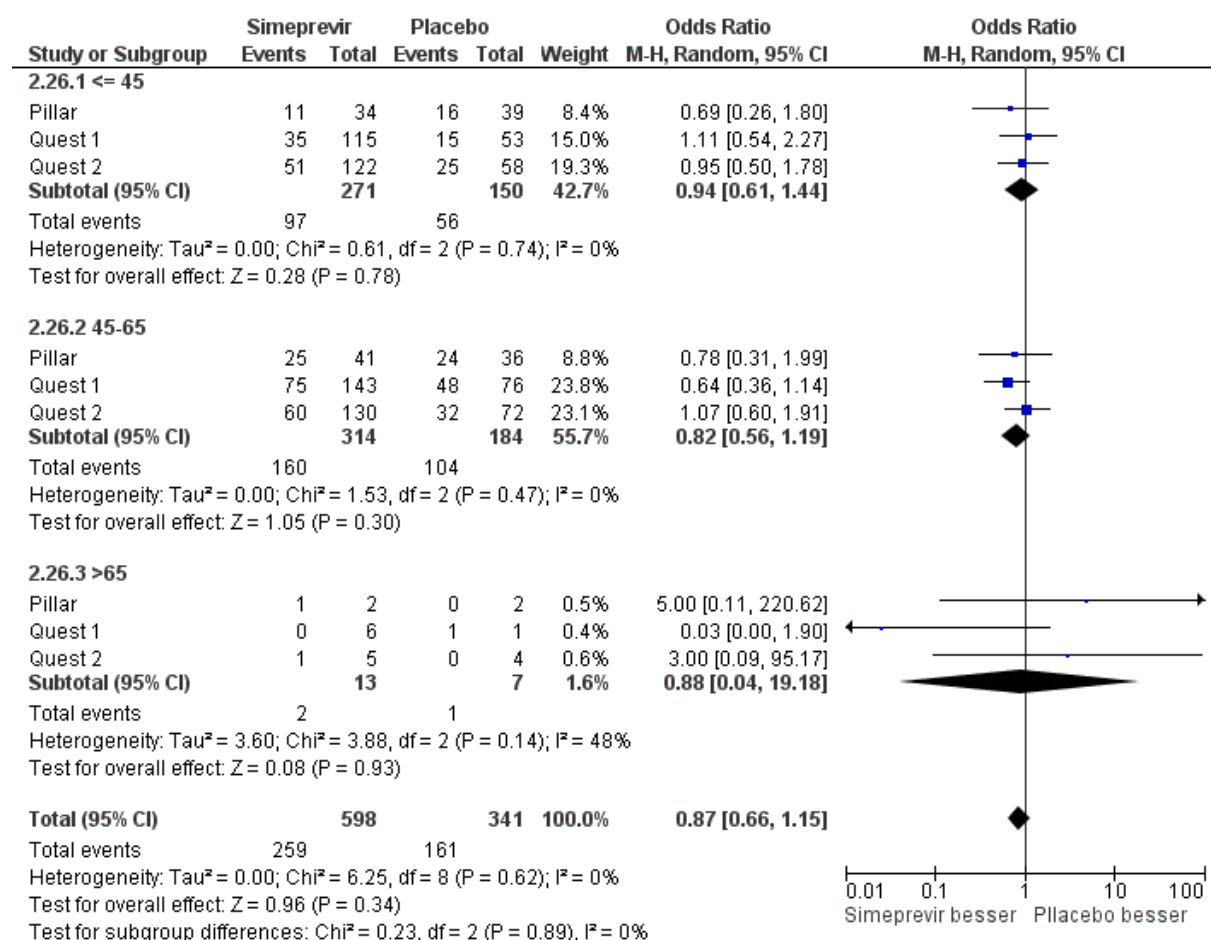


Abbildung 155: Meta-Analyse Psychische Störungen aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Alter; Simeprevir versus Placebo

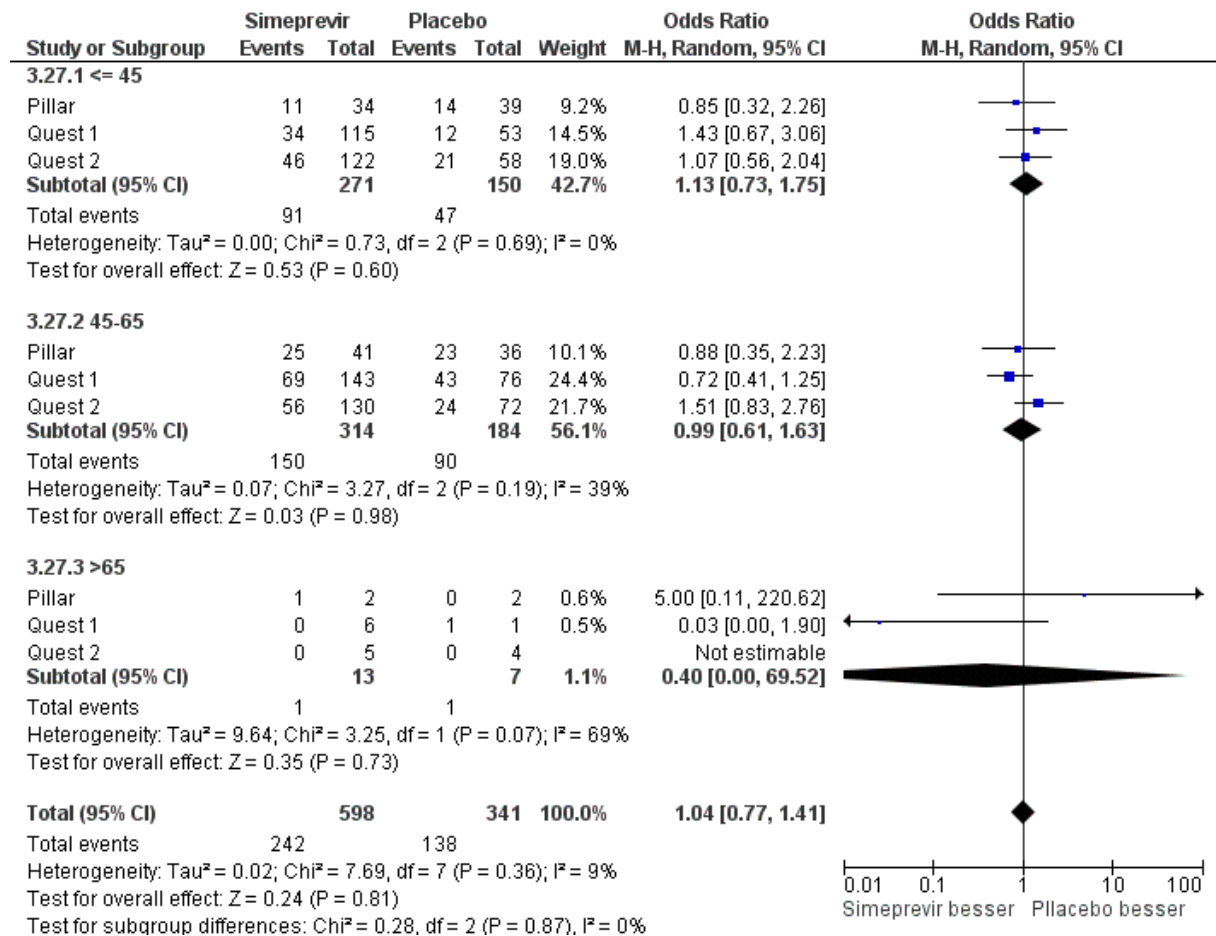


Abbildung 156: Meta-Analyse Psychische Störungen aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Alter; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-122: Ergebnisse für Psychische Störungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Geschlecht

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsern*					
PROMISE					
männlich:					
Simeprevir	179	69 (38,5)	77 (43,0)	1,21 [0,69; 2,10]	0,95 [0,56; 1,62]
Placebo	79	27 (34,2)	35 (44,3)		
weiblich:					
Simeprevir	81	24 (29,6)	31 (38,3)	0,57 [0,28; 1,17]	0,62 [0,31; 1,24]
Placebo	54	23 (42,6)	27 (50,0)		
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
männlich:					
Simeprevir	243	62 (25,5)	80 (32,9)	0,91 [0,60; 1,37]	0,91 [0,62; 1,34]
Telaprevir	223	61 (27,4)	78 (35,0)		
weiblich:					
Simeprevir	136	39 (28,7)	53 (39,0)‘	1,07 [0,64; 1,78]	1,07 [0,67; 1,72]
Telaprevir	161	44 (27,3)	60 (37,3)		
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
männlich:					
Simeprevir	43	22 (51,2)	22 (51,2)	1,22 [0,51; 2,91]	1,22 [0,51; 2,91]
Placebo	39	18 (46,2)	18 (46,2)		
weiblich:					
Simeprevir	34	15 (44,1)	15 (44,1)	0,79 [0,31; 2,00]	0,57 [0,23; 1,46]
Placebo	38	19 (50,0)	22 (57,9)		
QUEST-1					
männlich:					
Simeprevir	148	56 (37,8)	59 (39,9)	0,84 [0,48; 1,49]	0,66 [0,38; 1,16]
Placebo	74	31 (41,9)	37 (50,0)		
weiblich:					
Simeprevir	116	47 (40,5)	51 (44,0)	0,84 [0,44; 1,61]	0,84 [0,44; 1,60]
Placebo	56	25 (44,6)	27 (48,2)		
QUEST-2					
männlich:					
Simeprevir	140	49 (35,0)	56 (40,0)	1,06 [0,59; 1,90]	0,99 [0,56; 1,74]
Placebo	77	26 (33,8)	31 (40,3)		

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
weiblich:					
Simeprevir	117	53 (45,3)	56 (47,9)	1,66 [0,86, 3,20]	1,09 [0,58; 1,31]
Placebo	57	19 (33,3)	26 (45,6)		
*Interaktionstests: p=0,10 nach 12 Wochen / p=0,34 nach der Behandlungsphase °Interaktionstests: p=0,63 / p=0,60					

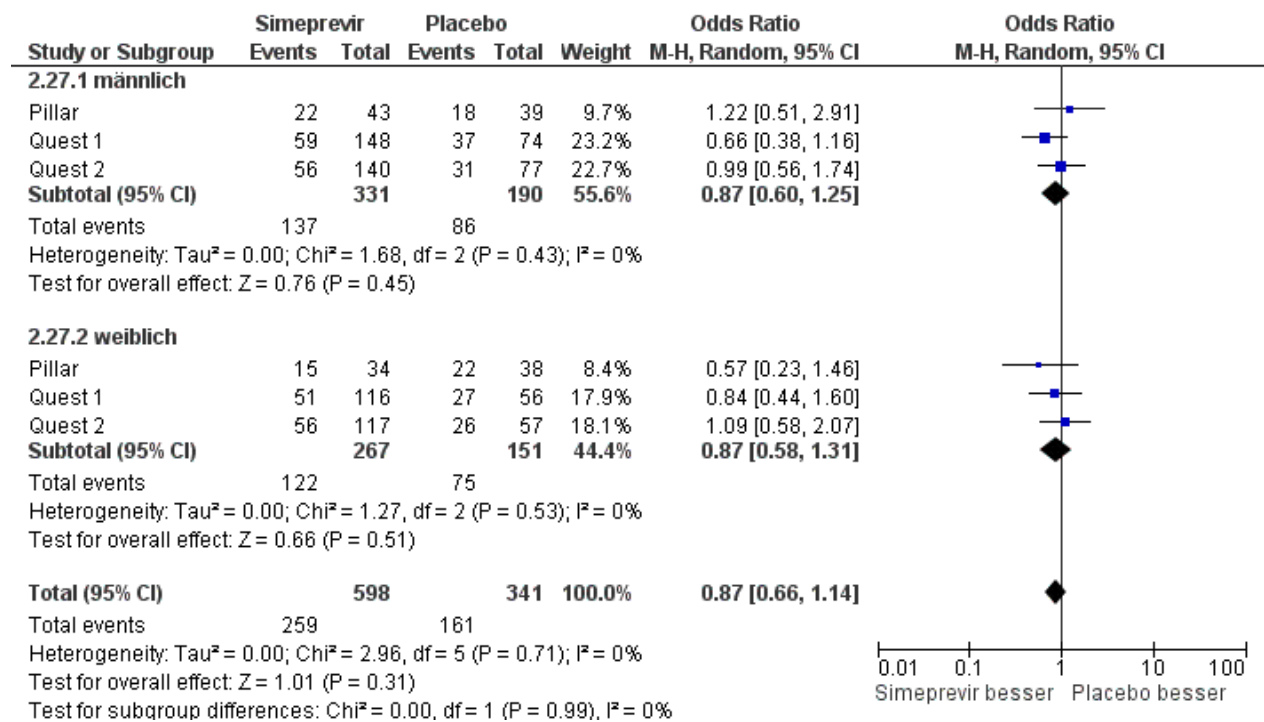


Abbildung 157: Meta-Analyse Psychische Störungen aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Geschlecht, Simeprevir versus Placebo

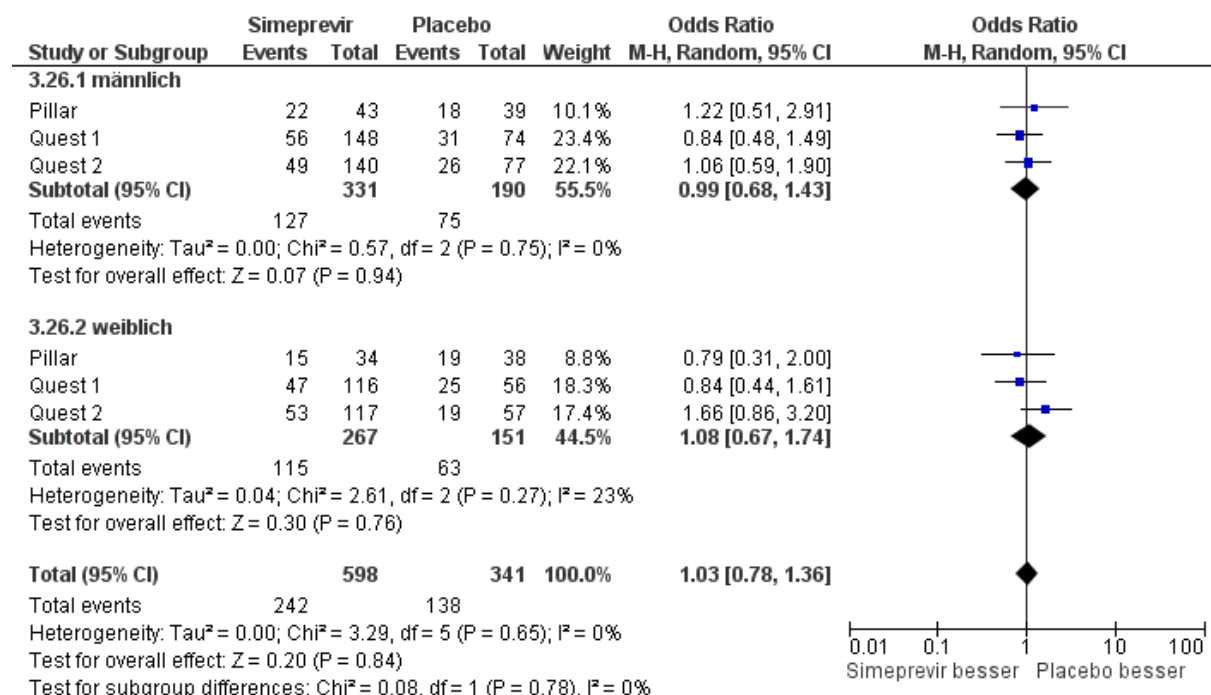


Abbildung 158: Meta-Analyse Psychische Störungen aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Geschlecht, Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-123: Ergebnisse für Psychische Störungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Metavir Score

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odd Ratio [95%-KI	Odd Ratio [95%-KI
Studie mit Relapsern*					
PROMISE					
F0-F2:					
Simeprevir	167	62 (37,1)	74 (44,3)	1,11 [0,66;	1,02 [0,62;
Placebo	98	34 (34,7)	43 (43,9)	1,87]	1,68]
F3-F4:					
Simeprevir	83	26 (31,3)	29 (34,9)	0,51 [0,23;	0,42 [0,19;
Placebo	34	16 (47,1)	19 (55,9)	1,16]	0,96]
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
F0-F2:					
Simeprevir	173	47 (27,2)	65 (37,6)	1,06 [0,66;	1,16 [0,75;
Telaprevir	184	48 (26,1)	63 (34,2)	1,69]	1,78]
F3-F4:					
Simeprevir	138	40 (29,0)	48 (34,8)	1,22 [0,73;	1,11 [0,68;
Telaprevir	148	37 (25,0)	48 (32,4)	2,07]	1,82]
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
F0-F2:					
Simeprevir	70	34 (48,6)	34 (48,6)	1,19 [0,61;	1,00 [0,52;
Placebo	70	31 (44,3)	34 (48,6)	2,31]	1,94]
F3-F4:					
Simeprevir	7	3(42,9)	3(42,9)	0,13 [0,01;	0,13 [0,01;
Placebo	7	6 (85,7)	6 (85,7)	1,67]	1,67]
QUEST-1					
F0-F2:					
Simeprevir	182	67 (36,8)	70 (38,5)	0,80 [0,48;	0,65 [0,39;
Placebo	90	38 (42,2)	44 (48,9)	1,33]	1,09]
F3-F4:					
Simeprevir	76	33 (43,4)	37 (48,7)	0,94 [0,43;	0,95 [0,44;
Placebo	40	18 (45,0)	20 (50,0)	2,03]	2,04]

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odd Ratio [95%-KI	Odd Ratio [95%-KI
QUEST-2					
F0-F2:					
Simeprevir	195	76 (39,0)	84 (43,1)	1,22 [0,74;	1,00 [0,62;
Placebo	102	35 (34,3)	44(43,1)	2,02]	1,62]
F3-F4:					
Simeprevir	53	22(41,5)	24 (45,3)	1.56 [0,62;	1,21 [0,50;
Placebo	32	10 (31,3)	13 (40,6)	3,94]	2,94]
*Interaktionstests: p=0,12 nach 12 Wochen / p=0,07 nach der Behandlungsphase °Interaktionstests: p=0,68 / p=0,91					

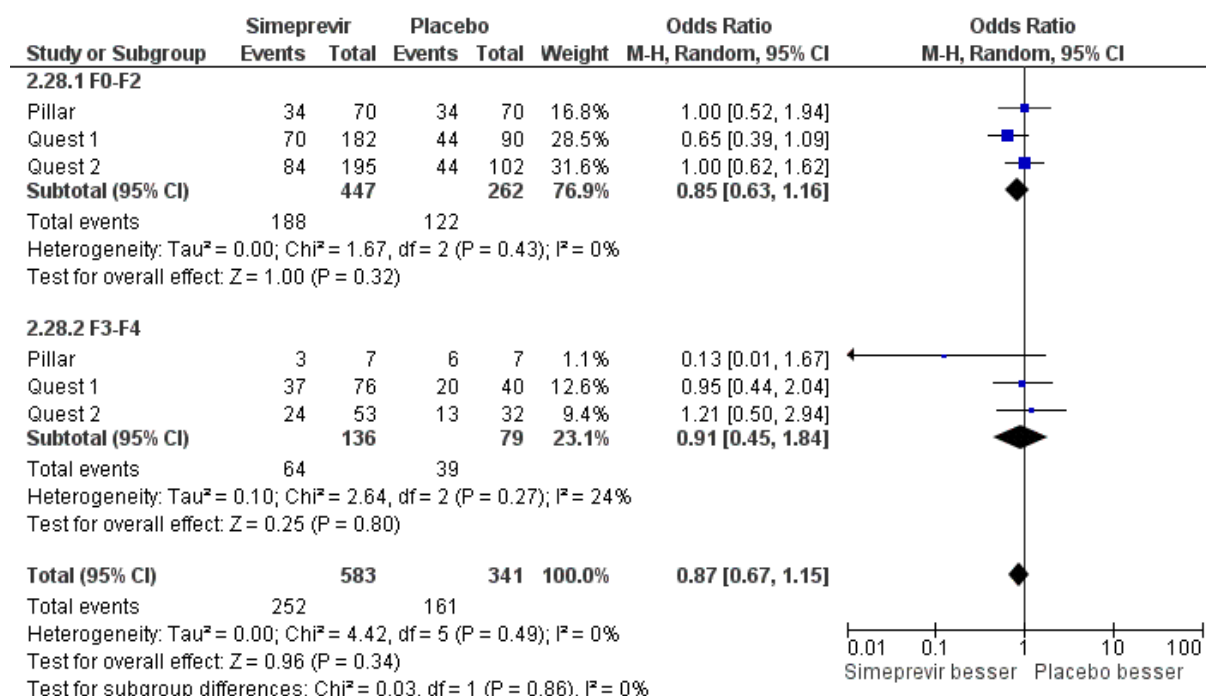


Abbildung 159: Meta-Analyse Psychische Störungen aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Metavir Score; Simeprevir versus Placebo

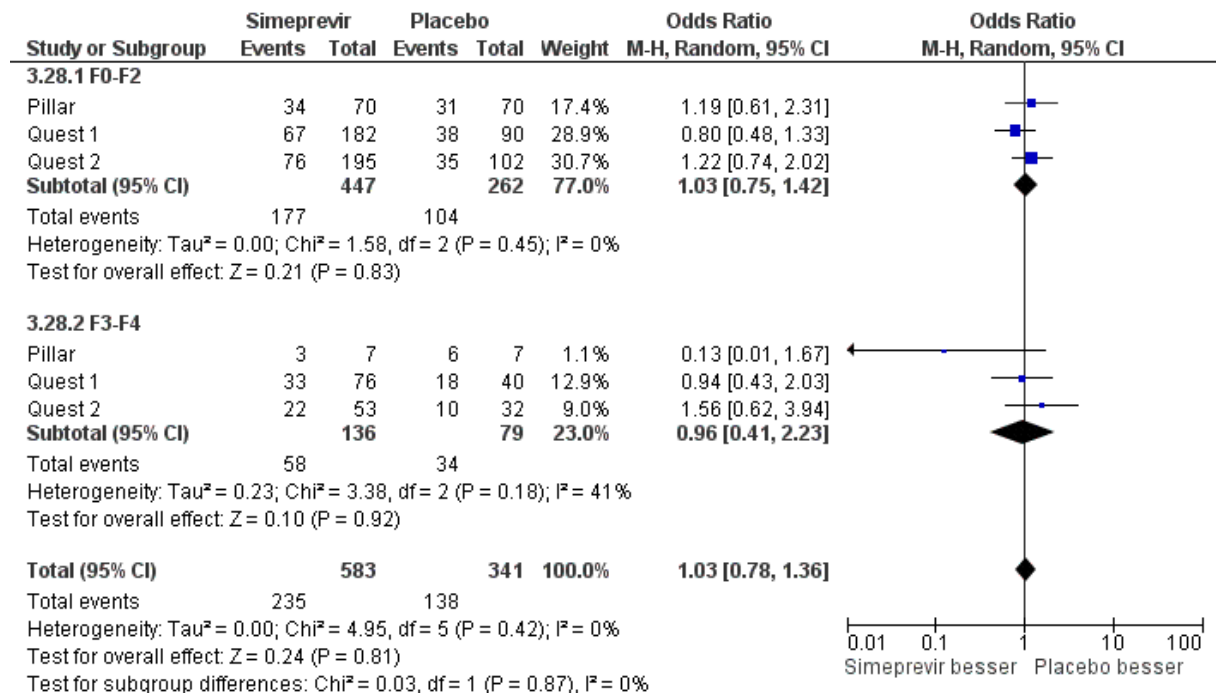


Abbildung 160: Meta-Analyse Psychische Störungen aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Metavir Score; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-124: Ergebnisse für Psychische Störungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Viruslast

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsern*					
PROMISE					
≤800.000					
Simeprevir Placebo	41 23	13 (31,7) 9 (39,1)	14 (34,1) 9 (39,1)	0,72 [0,25; 2,09]	0,81 [0,28; 2,32]
>800.000					
Simeprevir Placebo	219 110	80 (36,5) 41 (37,3)	94 (42,9) 53 (48,2)	0,97 [0,60; 1,56]	0,81 [0,51; 1,28]
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
≤800.000					
Simeprevir Telaprevir	44 50	15 (34,1) 14 (28,0)	18 (40,9) 19 (38,0)	1,33 [0,55; 3,20]	1,13 [0,49; 2,59]
>800.000					
Simeprevir Telaprevir	335 334	86 (25,7) 91 (27,2)	115 (34,3) 119 (35,6)	0,92 [0,65; 1,30]	0,94 [0,69; 1,30]
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
≤800.000					
Simeprevir Placebo	8 14	3 (37,5) 7 (50,0)	3 (37,5) 7 (50,0)	0,60 [0,10; 3,54]	0,60 [0,10; 3,54]
>800.000					
Simeprevir Placebo	69 63	34 (49,3) 30 (47,6)	34 (49,3) 33 (52,4)	1,07 [0,54; 2,12]	0,88 [0,45; 1,75]
QUEST-1					
≤800.000					
Simeprevir Placebo	46 34	14 (30,4) 16 (47,1)	14 (30,4) 18 (52,9)	0,49 [0,20; 1,24]	0,39 [0,15; 0,98]
>800.000					
Simeprevir Placebo	218 96	89 (40,8) 40 (41,7)	96 (44,0) 46 (47,9)	0,97 [0,59; 1,57]	0,86 [0,53; 1,38]

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungsphase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
QUEST-2					
≤800.000					
Simeprevir	58	19 (32,8)	22 (37,9)	0,61 [0,26; 1,43]	0,61 [0,26; 1,42]
Placebo	36	16 (44,4)	18 (50,0)		
>800.000					
Simeprevir	199	83 (41,7)	90 (45,2)	1,93 [1,15; 3,23]	1,25 [0,76; 2,04]
Placebo	98	29 (29,6)	39 (39,8)		
*Interaktionstests: p=0,62 nach 12 Wochen / p=1,00 nach der Behandlungsphase °Interaktionstests: p=0,45 / p=0,69					

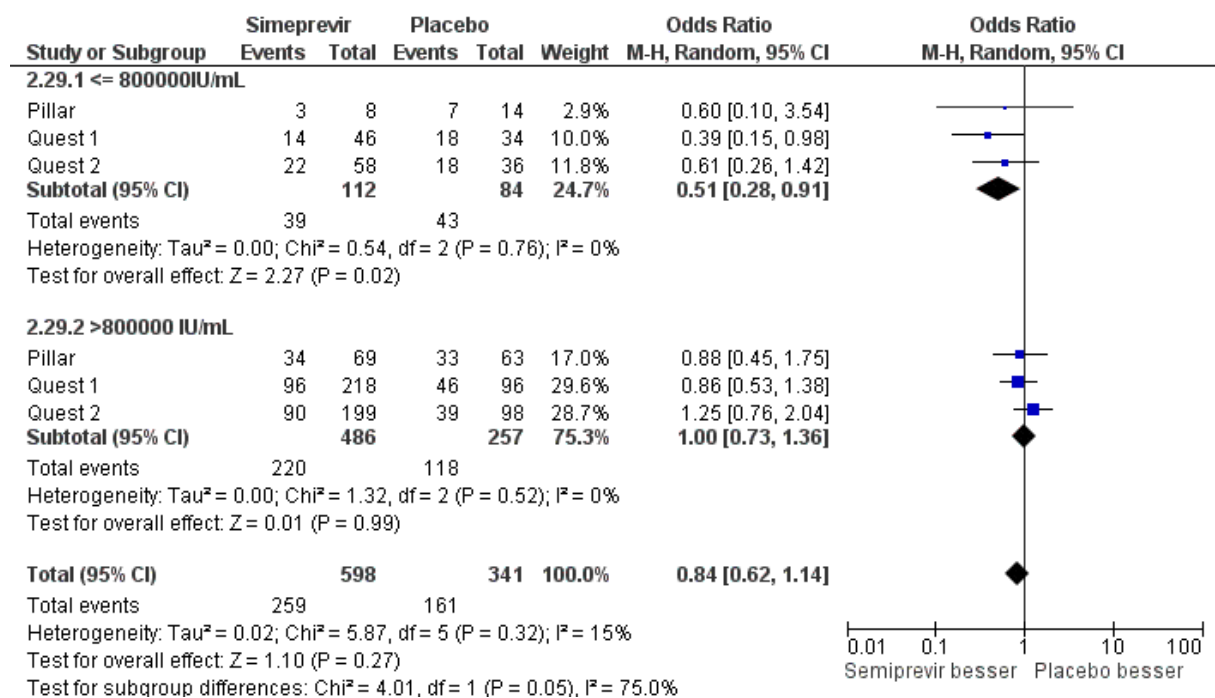


Abbildung 161: Meta-Analyse Psychische Störungen aus RCT nach Behandlungsphase stratifiziert nach Viruslast; Simeprevir versus Placebo

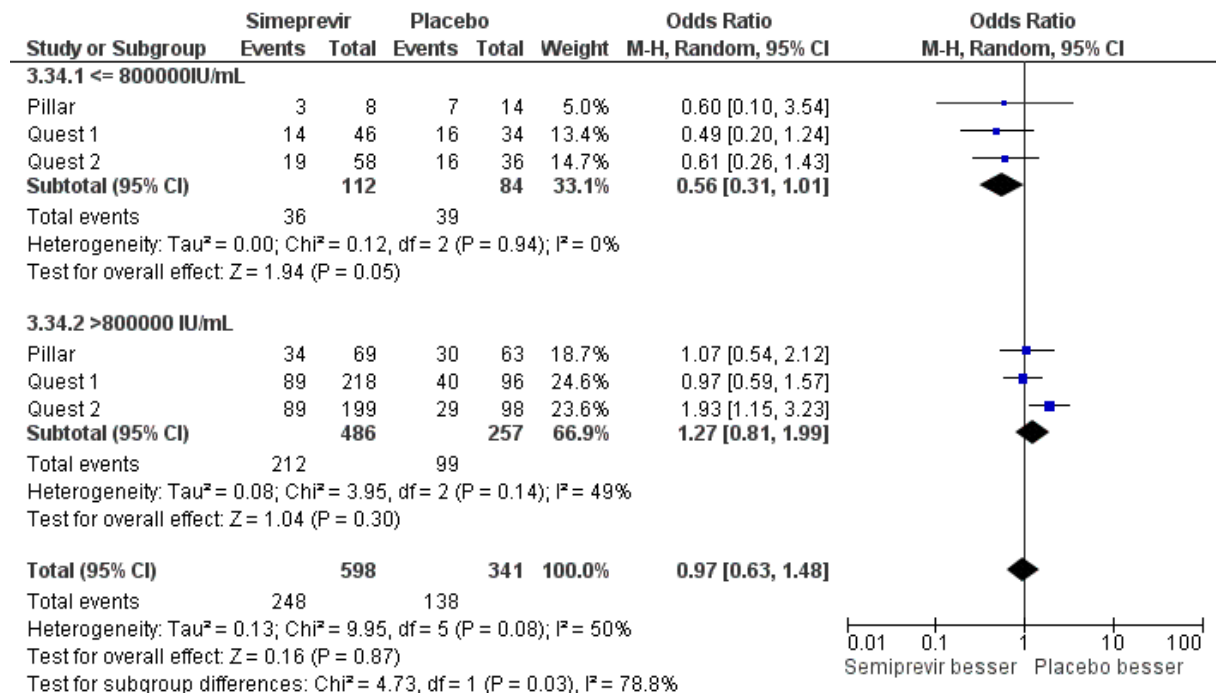


Abbildung 162: Meta-Analyse Psychische Störungen aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Viruslast; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-125: Ergebnisse für Psychische Störungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Genotyp

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsen*					
PROMISE					
Genotyp 1a:					
Simeprevir	111	55 (49,5)	64 (57,7)	0,98 [0,51; 1,88]	0,94 [0,48; 1,81]
Placebo	54	27 (50,0)	32 (59,3)		
Genotyp 1b:					
Simeprevir	149	38 (25,5)	44 (29,5)	0,83 [0,45; 1,53]	0,68 [0,39; 1,22]
Placebo	79	23 (29,1)	30 (38,0)		

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
Genotyp 1a:					
Simeprevir	164	69 (42,1)	85 (51,8)	1,13 [0,73; 1,76]	1,31 [0,85; 2,02]
Telaprevir	164	64 (39,0)	74 (45,1)		
Genotyp 1b:					
Simeprevir	215	32 (14,9)	48 (22,3)	0,76 [0,46; 1,27]	0,70 [0,45; 1,08]
Telaprevir	220	41 (18,6)	64 (29,1)		
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
Genotyp 1a:					
Simeprevir	37	23 (62,2)	23 (62,2)	1,44 [0,54; 3,82]	1,26 [0,47; 3,35]
Placebo	30	16 (53,3)	17 (56,7)		
Genotyp 1b:					
Simeprevir	38	14 (36,8)	14 (36,8)	0,72 [0,30; 1,73]	0,61 [0,25; 1,46]
Placebo	47	21 (44,7)	23 (48,9)		
QUEST-1					
Genotyp 1a:					
Simeprevir	147	77 (52,4)	82 (55,8)	0,79 [0,45; 1,39]	0,68 [0,38; 1,22]
Placebo	74	43 (58,1)	48 (64,9)		
Genotyp 1b:					
Simeprevir	117	26 (22,2)	28 (23,9)	0,95 [0,44; 2,02]	0,79 [0,38; 1,61]
Placebo	56	13 (23,2)	16 (28,6)		
QUEST-2					
Genotyp 1a:					
Simeprevir	107	50 (46,7)	53 (49,5)	1,05 [0,55; 1,99]	0,77 [0,40; 1,46]
Placebo	57	26 (45,6)	32 (56,1)		
Genotyp 1b:					
Simeprevir	150	52 (34,7)	59 (39,3)	1,62 [0,87; 3,00]	1,35 [0,76; 2,41]
Placebo	77	19 (24,7)	25 (32,5)		
*Interaktionstests: p=0,72 nach 12 Wochen / p=0,48 nach der Behandlungsphase; °Interaktionstests: p=0,25/ p=0,05					

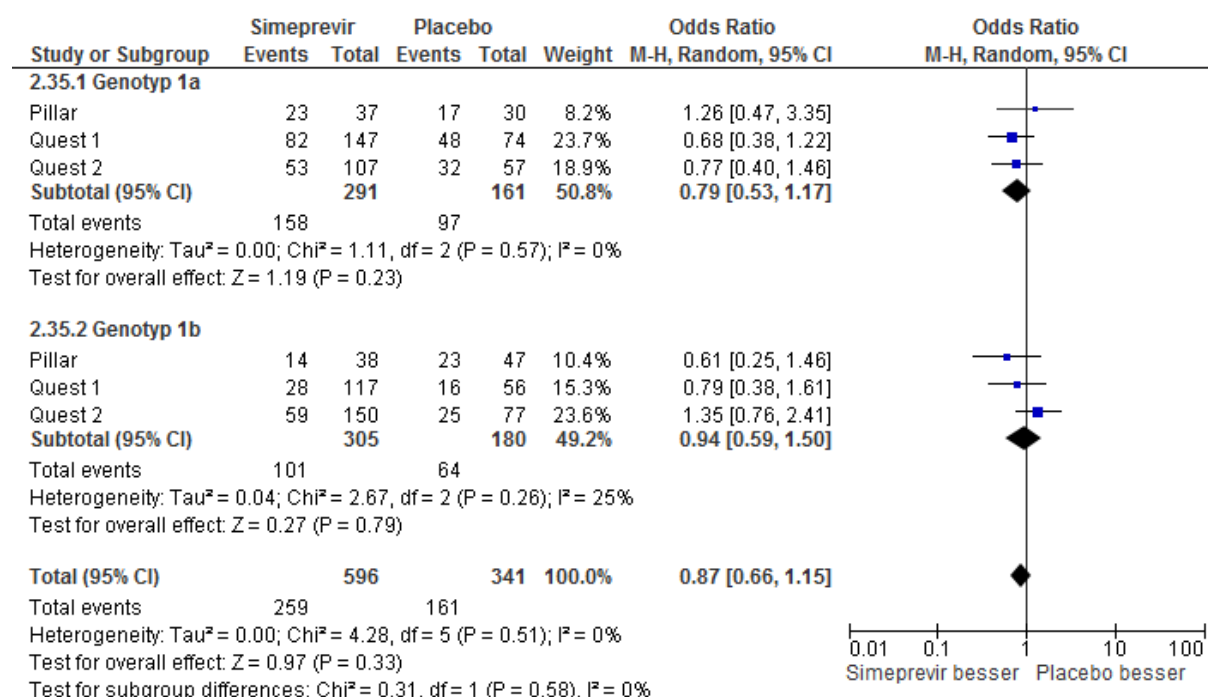


Abbildung 163: Meta-Analyse Psychische Störungen aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Genotyp, Simeprevir versus Placebo

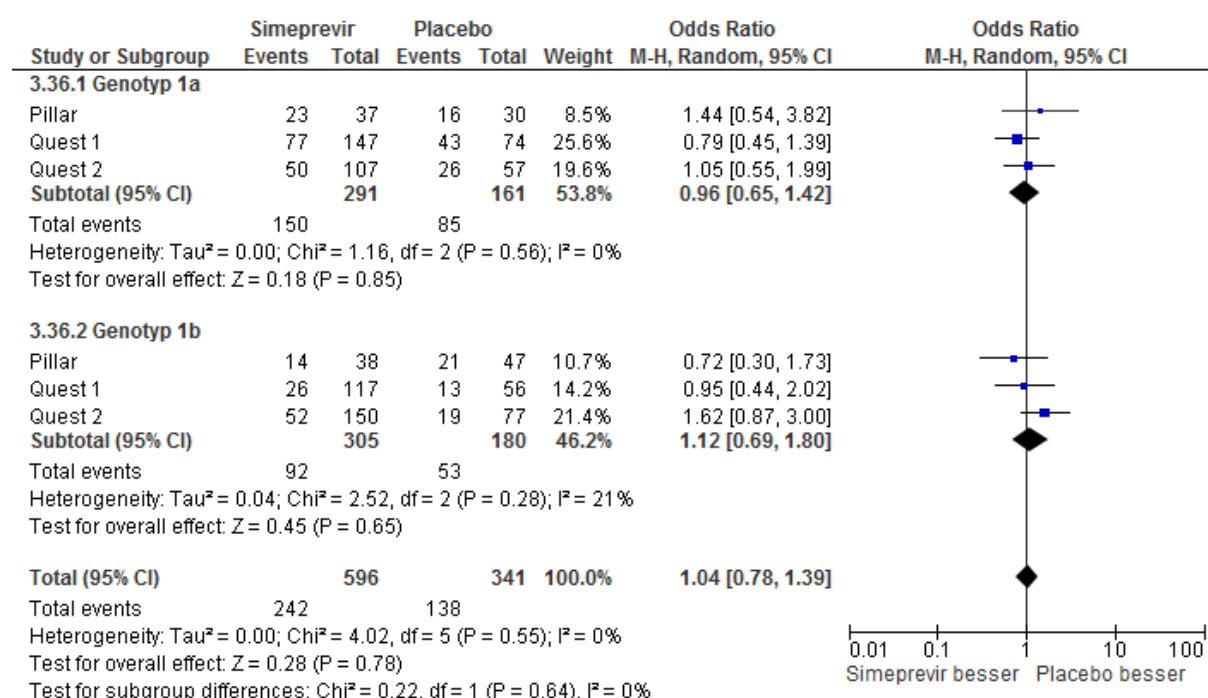


Abbildung 164: Meta-Analyse Psychische Störungen aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Genotyp, Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-126: Ergebnisse für Psychische Störungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Q80K

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsern*					
PROMISE					
Q80K:					
Simeprevir	31	15 (48,4)	17 (54,8)	1,74 [0,55; 5,54]	2,26 [0,71; 7,19]
Placebo	20	7 (35,0)	7 (35,0)		
Kein Q80K:					
Simeprevir	226	77 (34,1)	89 (39,4)	0,84 [0,53; 1,34]	0,69 [0,43; 1,08]
Placebo	113	43 (38,1)	55 (48,7)		
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
Q80K:					
Simeprevir	38	14 (36,8)	18 (47,4)	0,51 [0,19; 1,36]	0,68 [0,25; 1,80]
Telaprevir	28	15 (53,6)	16 (57,1)		
Kein Q80K:					
Simeprevir	335	85 (25,4)	89 (25,4)	0,71 [0,51; 0,99]	0,69 [0,50; 0,96]
Telaprevir	350	113 (33,7)	120 (34,3)		
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
Q80K:					
Simeprevir	6	6 (100,0)	6 (100,0)	nicht berechenbar	nicht berechenbar
Placebo	7	7 (100,0)	7 (100,0)		
Kein Q80K:					
Simeprevir	71	70 (98,6)	70 (98,6)	3,18 [0,32; 31,36]	2,09 [0,19; 23,59]
Placebo	69	66 (95,7)	67 (97,1)		
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
Q80K:					
Simeprevir	6	4 (66,7)	4 (66,7)	1,50 [0,16; 14,42]	1,50 [0,16; 14,42]
Placebo	7	4 (57,1)	4 (57,1)		
Kein Q80K:					
Simeprevir	71	33 (46,5)	33 (46,5)	1,00 [0,52; 1,95]	0,84 [0,43; 1,64]
Placebo	69	32 (46,4)	35 (50,7)		

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
QUEST-1					
Q80K:					
Simeprevir	61	28 (45,9)	31 (50,8)	0,65 [0,27; 1,56]	0,69 [0,28; 1,67]
Placebo	30	17 (56,7)	18 (60,0)		
Kein Q80K:					
Simeprevir	201	75 (37,3)	78 (38,8)	0,96 [0,58; 1,57]	0,76 [0,47; 1,24]
Placebo	99	38 (38,4)	45 (45,5)		
QUEST-2					
Q80K:					
Simeprevir	26	14 (53,8)	15 (57,7)	1,56 [0,42; 5,76]	1,82 [0,49; 6,76]
Placebo	14	6 (42,9)	6 (42,9)		
Kein Q80K:					
Simeprevir	229	87 (38,0)	96 (41,9)	1.21 [0,76; 1.93]	0,92 [0,59; 1,44]
Placebo	116	39 (33,6)	51 (44,0)		
*Interaktionstests: p=0,25 nach 12 Wochen / p=0,06 nach der Behandlungsphase °Interaktionstests: p=0,52 nach 12 Wochen / p=0,96 nach der Behandlungsphase					

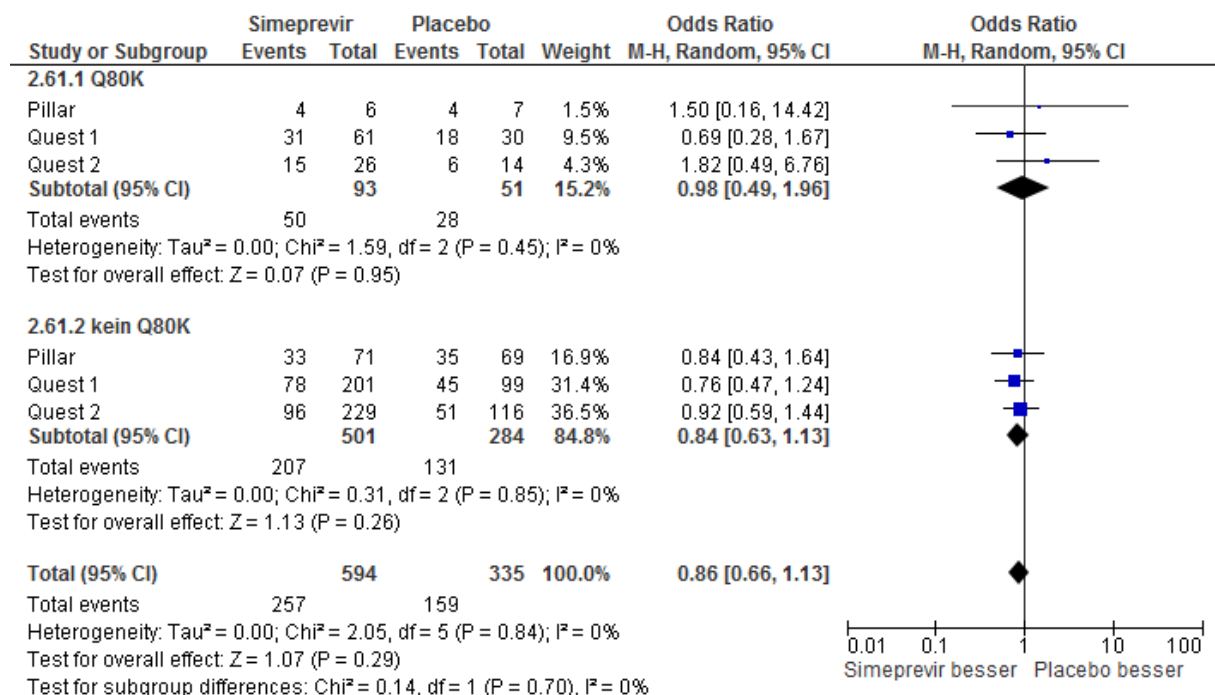


Abbildung 165: Meta-Analyse Psychische Störungen aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Q80K, Simeprevir versus Placebo

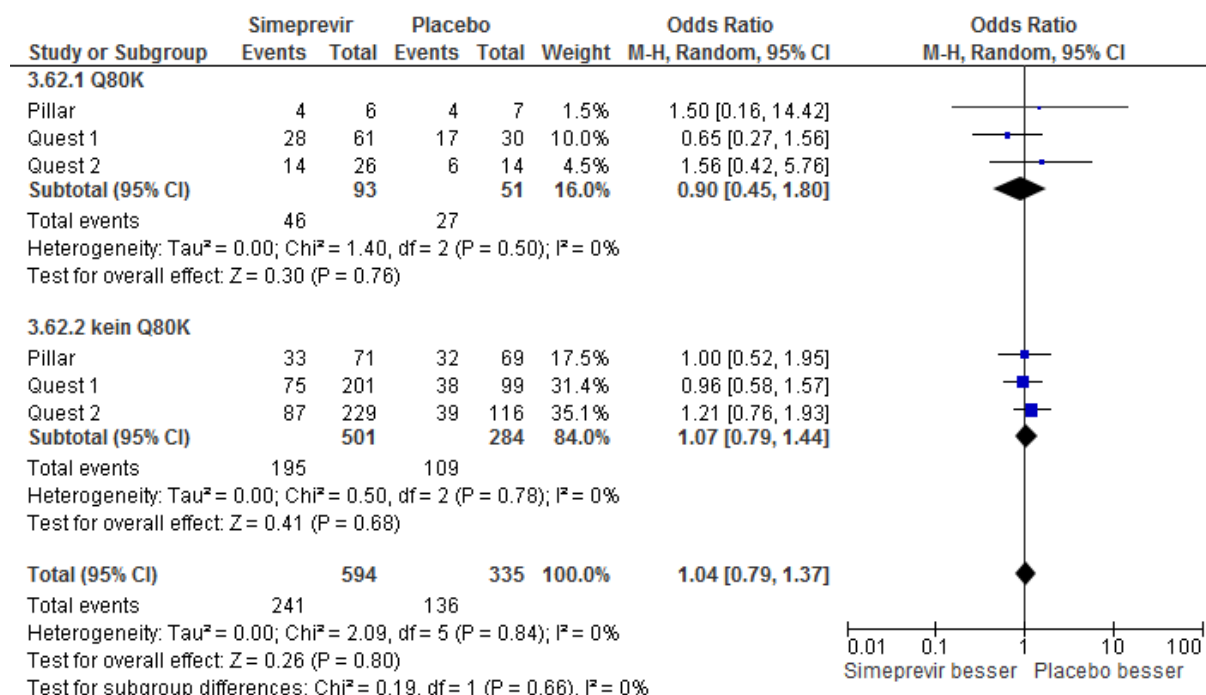


Abbildung 166: Meta-Analyse Psychische Störungen aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Q80K, Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-127: Ergebnisse für Psychische Störungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und während der Behandlungsphase) stratifiziert nach Ländern

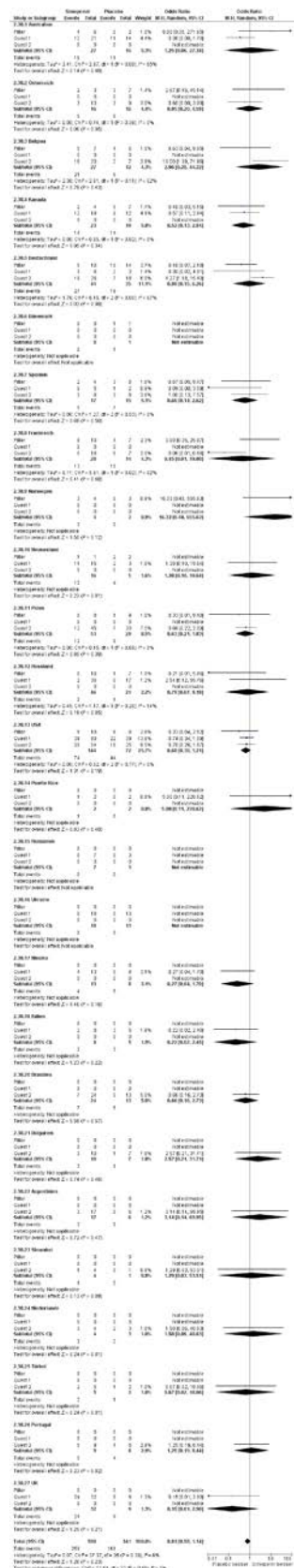
Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo** N / n (%)		OR [95%-KI]
Studie mit Relapsen					
PROMISE*					
Australien					
12 Wochen	9	1 (11,1)	7	4 (57,1)	0,09 [0,01; 1,21]
Behandlungsphase	9	1 (11,1)	7	5 (71,4)	0,05 [0,00; 0,71]
Österreich	12	2 (16,7)	8	2 (25,0)	0,60 [0,07; 5,45]
	12	2 (16,7)	8	4 (50,0)	0,20 [0,03; 1,56]
Belgien	14	6 (42,9)	3	2 (66,7)	0,38 [0,03; 5,17]
	14	7 (50,0)	3	2 (66,7)	0,50 [0,04; 6,86]
Kanada	6	4 (66,7)	8	6 (75,0)	0,67 [0,06; 6,87]
	6	5 (83,3)	8	7 (87,5)	0,71 [0,04; 14,35]
Deutschland	25	15 (60,0)	16	8 (50,0)	1,50 [0,42; 5,32]
	25	16 (64,0)	16	9 (56,3)	1,38 [0,38; 4,98]
Spanien	14	1 (7,1)	8	3 (37,5)	1,50 [0,42; 5,32]
	14	3 (21,4)	8	3 (37,5)	1,38 [0,38; 4,98]
Frankreich	26	15 (57,7)	6	5 (83,3)	0,27 [0,03; 2,68]
	26	16 (61,5)	6	5 (83,3)	0,32 [0,03; 3,15]

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo** N / n (%)		OR [95%-KI]
Großbritannien	18	11 (61,1)	10	3 (30,0)	0,07 [0,00; 1,44]
	18	13 (72,2)	10	5 (50,0)	0,12 [0,01; 2,36]
Italien	13	5 (38,5)	6	2 (33,3)	1,25 [0,16; 9,54]
	13	6 (46,2)	6	3 (50,0)	0,86 [0,12; 5,94]
Neuseeland	14	8 (57,1)	3	3 (100,0)	2,67 [0,19; 36,76]
	14	11 (78,6)	3	3 (100,0)	0,47 [0,02; 11,47]
Polen	41	4 (9,8)	18	1 (5,6)	1,84 [0,19; 17,71]
	41	4 (9,8)	18	2 (11,1)	0,86 [0,14; 5,21]
Puerto Rico	1	1 (100,0)	-	-	Nicht berechenbar
	1	1 (100,0)	-	-	Nicht berechenbar
Russland	21	2 (9,5)	15	1 (6,7)	1,47 [0,12; 17,91]
	21	3 (14,3)	15	3 (20,0)	0,67 [0,11; 3,87]
USA	46	18 (39,1)	25	10 (40,0)	0,96 [0,36; 2,61]
	46	20 (43,5)	25	11 (44,0)	0,98 [0,37; 2,61]
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
Argentinien 12 Wochen Behandlungsphase	16	6 (37,5)	8	0 (0,0)	10,52 [0,52; 214,62]
	16	6 (37,5)	8	0 (0,0)	10,52 [0,52; 214,62]
Australien	6	6 (100,0)	9	3 (33,3)	24,14 [1,03; 566,98]
	6	6 (100,0)	9	3 (33,3)	24,14 [1,03; 566,98]
Österreich	8	4 (50,0)	9	4 (44,4)	1,25 [0,19; 8,44]
	8	5 (62,5)	9	5 (55,6)	1,33 [0,19; 9,31]
Belgien	5	4 (80,0)	4	1 (25,0)	12,00 [0,51; 280,09]
	5	4 (80,0)	4	1 (25,0)	12,00 [0,51; 280,09]
Bulgarien	16	3 (18,4)	16	5 (31,5)	0,51 [0,10; 2,62]
	16	4 (25,0)	16	8 (50,0)	0,33 [0,07; 1,49]
Brasilien	20	4 (20,0)	26	8 (30,8)	0,56 [0,14; 2,23]
	20	8 (40,0)	26	10 (38,5)	1,07 [0,32; 3,52]
Kanada	7	3 (42,9)	9	4 (44,4)	0,94 [0,13; 6,87]
	7	4 (57,1)	9	4 (44,4)	1,67 [0,23; 12,22]
Schweiz	5	2 (40,0)	2	1 (50,0)	0,67 [0,02; 18,06]
	5	4 (80,0)	2	1 (50,0)	4,00 [0,12; 136,96]
Tschechien	14	0 (0,0)	25	1 (4,0)	0,56 [0,02; 14,76]
	14	0 (0,0)	25	1 (4,0)	0,56 [0,02; 14,76]
Deutschland	20	9 (45,0)	16	6 (37,5)	1,36 [0,36; 5,22]
	20	12 (60,0)	16	6 (37,5)	2,50 [0,65; 9,65]
Dänemark	2	1 (50,0)	-	--	--
	2	1 (50,0)	-	--	--
Spanien	23	3 (13,0)	17	5 (29,4)	0,36 [0,07; 1,78]
	23	5 (29,4)	17	8 (47,1)	0,31 [0,08; 1,24]

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo** N / n (%)		OR [95%-KI]
Frankreich	5	0 (0,0)	10	6 (60,0)	0,06 [0,00; 1,45]
	5	1 (20,0)	10	7 (70,0)	0,11 [0,01; 1,41]
Großbritannien	8	4 (50,0)	13	5 (38,5)	1,60 [0,27; 9,49]
	8	4 (50,0)	13	7 (53,8)	0,86 [0,15; 5,00]
Griechenland	6	1 (16,7)	9	5 (55,6)	0,16 [0,01; 1,98]
	6	2 (33,3)	9	5 (55,6)	0,40 [0,05; 3,42]
Ungarn	15	0 (0,0)	14	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	15	0 (0,0)	14	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Israel	14	4 (28,6)	13	6 (46,2)	0,47 [0,10; 2,29]
	14	6 (42,9)	13	9 (69,2)	0,33 [0,07; 1,62]
Italien	25	6 (24,0)	24	3 (12,5)	2,21 [0,48; 10,09]
	25	9 (36,0)	24	5 (20,8)	2,14 [0,59; 7,68]
Norwegen	5	3 (60,0)	5	3 (60,0)	1,00 [0,08; 12,56]
	5	4 (80,0)	5	3 (60,0)	2,14 [0,59; 7,68]
Polen	46	4 (8,7)	45	5 (11,1)	0,76 [0,19; 3,04]
	46	6 (13,0)	45	13 (28,9)	0,37 [0,13; 1,08]
Portugal	10	5 (50,0)	9	4 (44,4)	1,25 [0,21; 7,62]
	10	5 (50,0)	9	4 (44,4)	1,25 [0,21; 7,62]
Rumänien	39	3 (7,7)	43	5 (11,6)	0,63 [0,14; 2,84]
	39	3 (7,7)	43	7 (16,3)	0,43 [0,10; 1,79]
Schweden	15	6 (40,0)	11	6 (54,5)	0,56 [0,12; 2,68]
	15	10 (66,7)	11	7 (63,3)	1,67 [0,34; 8,26]
USA	49	20 (40,8)	47	19 (40,4)	1,02 [0,45; 2,30]
	49	24 (49,0)	47	24 (51,1)	0,92 [0,41; 2,05]
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
Australien 12 Wochen Behandlungsphase	6	4 (66,7)	2	0 (0,0)	9,00 [0,30; 271,65]
	6	4 (66,7)	2	0 (0,0)	9,00 [0,30; 271,65]
Österreich	3	2 (66,7)	7	3 (42,9)	2,67 [0,16; 45,14]
	3	2 (66,7)	7	3 (42,9)	2,67 [0,16; 45,14]
Belgien	7	5 (71,4)	5	4 (80,0)	0,63 [0,04; 9,65]
	7	5 (71,4)	5	4 (80,0)	0,63 [0,04; 9,65]
Kanada	4	2 (50,0)	7	4 (57,1)	0,75 [0,06; 8,83]
	4	2 (50,0)	7	5 (71,4)	10,00 [1,39; 71,86]
Deutschland	10	5 (50,0)	14	9 (64,3)	0,56 [0,11; 2,90]
	10	5 (50,0)	14	10 (71,4)	0,40 [0,07; 2,18]
Dänemark	-	-	1	1 (100,0)	Nicht berechenbar
	-	-	1	1 (100,0)	Nicht berechenbar
Spanien	4	2 (50,0)	5	3 (60,0)	0,67 [0,05; 9,47]
	4	2 (50,0)	5	3 (60,0)	0,67 [0,05; 9,47]

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo** N / n (%)		OR [95%-KI]
Frankreich	10	8 (80,0)	7	4 (57,1)	3,00 [0,35; 25,87]
	10	8 (80,0)	7	4 (57,1)	3,00 [0,35; 25,87]
Norwegen	4	3 (75,0)	3	0 (0,0)	16,33 [0,48; 555,63]
	4	3 (75,0)	3	0 (0,0)	16,33 [0,48; 555,63]
Neuseeland	1	1 (100,0)	2	2 (100,0)	Nicht berechenbar
	1	1 (100,0)	2	2 (100,0)	Nicht berechenbar
Polen	8	0 (0,0)	9	1 (11,1)	0,33 [0,01; 9,40]
	8	0 (0,0)	9	1 (11,1)	0,33 [0,01; 9,40]
Russland	10	0 (0,0)	7	1 (14,3)	0,21 [0,01; 5,86]
	10	0 (0,0)	7	1 (14,3)	0,21 [0,01; 5,86]
USA	10	5 (50,0)	8	5 (62,5)	0,60 [0,09; 3,99]
	10	5 (50,0)	8	6 (75,0)	0,33 [0,04; 2,52]
QUEST 1					
Australien	21	12 (57,1)	14	9 (64,3)	0,74 [0,18; 2,98]
12 Wochen	21	12 (57,1)	14	11 (78,6)	0,36 [0,08; 1,70]
Behandlungsphase					
Kanada	19	11 (57,9)	12	7 (58,3)	0,98 [0,23; 4,25]
	19	12 (63,2)	12	9 (75,0)	0,57 [0,11; 2,84]
Deutschland	8	3 (37,5)	3	2 (66,7)	0,30 [0,02; 4,91]
	8	3 (37,5)	3	2 (66,7)	0,30 [0,02; 4,91]
Spanien	5	0 (0,0)	2	1 (50,0)	0,09 [0,00; 3,59]
	5	0 (0,0)	2	1 (50,0)	0,09 [0,00; 3,59]
Großbritannien	32	23 (71,9)	9	9 (100,0)	0,13 [0,01; 2,47]
	32	24 (75,0)	9	9 (100,0)	0,15 [0,01; 2,90]
Italien	8	1 (12,5)	5	3 (60,0)	0,10 [0,01; 1,50]
	8	2 (25,0)	5	3 (60,0)	0,22 [0,02; 2,45]
Mexiko	13	4 (30,8)	8	3 (37,5)	5,00 [0,11; 220,62]
	13	4 (30,8)	8	5 (62,5)	0,27 [0,04; 1,70]
Neuseeland	15	11 (73,3)	3	1 (33,3)	5,50 [0,38; 78,57]
	15	11 (73,3)	3	2 (66,7)	1,38 [0,10; 19,64]
Puerto Rico	2	1 (50,0)	2	0 (0,0)	5,00 [0,11; 220,62]
	2	1 (50,0)	2	0 (0,0)	5,00 [0,11; 220,62]
Rumänien	7	0 (0,0)	3	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	7	0 (0,0)	3	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Russland	36	2 (5,6)	17	0 (0,0)	2,54 [0,12; 55,76]
	36	2 (5,6)	17	0 (0,0)	2,54 [0,12; 55,76]
Ukraine	18	0 (0,0)	13	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	18	0 (0,0)	13	0 (0,0)	Nicht berechenbar

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo** N / n (%)		OR [95%-KI]
USA	80	35 (43,8)	39	21 (53,8)	0,67 [0,31; 1,44]
	80	39 (48,8)	39	22 (56,4)	0,74 [0,34; 1,59]
QUEST 2					
Argentinien	17	3 (17,6)	6	0 (0,0)	3,14 [0,14; 69,95]
12 Wochen	17	3 (17,6)	6	0 (0,0)	3,14 [0,14; 69,95]
Behandlungsphase					
Österreich	13	3 (23,1)	9	2 (22,2)	1,05 [0,14; 8,02]
	13	3 (23,1)	9	3 (33,3)	3,14 [0,14; 69,95]
Belgien	20	16 (80,0)	7	1 (14,3)	24,00 [2,21; 260,29]
	20	16 (80,0)	7	2 (28,6)	10,00 [1,39; 71,86]
Bulgarien	10	3 (30,0)	7	1 (14,3)	2,57 [0,21; 31,71]
	10	3 (30,0)	7	1 (14,3)	2,57 [0,21; 31,71]
Brasilien	24	5 (20,8)	13	5 (38,5)	0,42 [0,09; 1,87]
	24	7 (29,2)	13	5 (38,5)	0,66 [0,16; 2,73]
Deutschland	26	19 (73,1)	18	7 (38,9)	4,27 [1,18; 15,40]
	26	19 (73,1)	18	7 (38,9)	4,27 [1,18; 15,40]
Spanien	8	3 (37,5)	8	2 (25,0)	1,80 [0,21; 15,41]
	8	3 (37,5)	8	3 (37,5)	1,00 [0,13; 7,57]
Frankreich	18	4 (22,2)	7	5 (71,4)	0,11 [0,02; 0,83]
	18	5 (27,8)	7	6 (85,7)	0,06 [0,01; 0,68]
Niederlande	4	3 (75,0)	3	1 (33,3)	6,00 [0,22; 162,53]
	4	3 (75,0)	3	2 (66,7)	1,50 [0,06; 40,63]
Polen	45	9 (20,0)	20	4 (20,0)	1,00 [0,27; 3,73]
	45	12 (26,7)	20	7 (35,0)	0,68 [0,22; 2,09]
Portugal	9	4 (44,4)	8	3 (37,5)	1,33 [0,19; 9,31]
	9	5 (55,6)	8	4 (50,0)	1,25 [0,19; 8,44]
Slowakei	4	1 (25,0)	1	0 (0,0)	1,29 [0,03; 53,51]
	4	1 (25,0)	1	0 (0,0)	1,29 [0,03; 53,51]
Türkei	5	1 (20,0)	2	1 (50,0)	0,25 [0,01; 8,56]
	5	2 (40,0)	2	1 (50,0)	0,67 [0,02; 18,06]
USA	54	28 (51,9)	25	13 (52,0)	0,99 [0,38; 2,57]
	54	30 (55,6)	25	16 (64,0)	0,70 [0,26; 1,87]
* p-Wert des Interaktionstests p=0,50 nach 12 Woche /0,71 nach Behandlungsphase °Interaktionstests: p=0,53 / p=0,13					
**Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa					



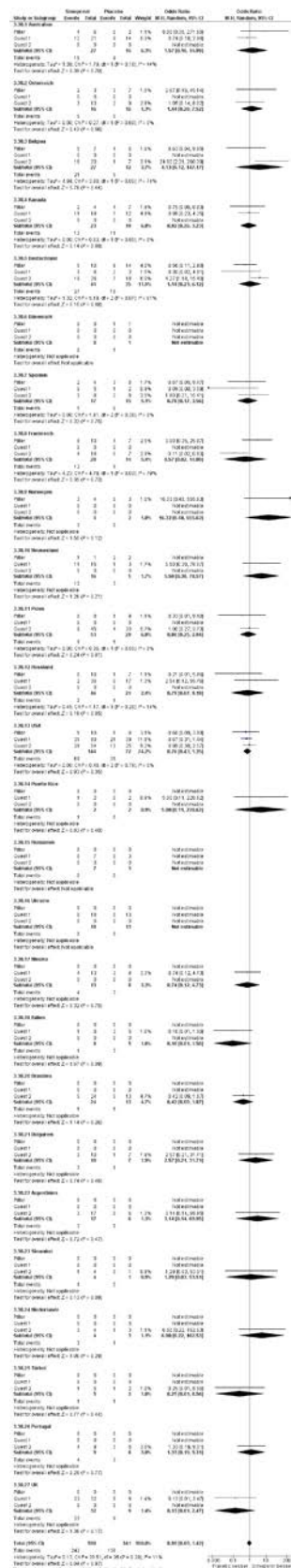


Abbildung 168: Meta-Analyse Psychische Störungen aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Ländern, Simeprevir versus Placebo

Tabellen und Forest-Plots für Infektionen:

Tabelle 4-128: Ergebnisse für Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Alter

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsern*					
PROMISE					
Alter ≤45 Jahre:					
Simeprevir	78	9 (11,5)	14 (17,9)	2,15 [0,44;	1,06 [0,37; 3,03]
Placebo	35	2 (5,7)	6 (17,1)	10,53]	
Alter 45-65 Jahre:					
Simeprevir	172	33 (19,2)	53 (30,8)	1,81 [0,87; 3,78]	1,25 [0,71; 2,18]
Placebo	95	11 (11,6)	25 (26,3)		
Alter >65 Jahre:					
Simeprevir	10	1 (10,0)	3 (30,0)	1,11 [0,04;	3,27 [0,13;
Placebo	3	0 (0,0)	0 (0,0)	34,03]	82,04]
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
Alter ≤45 Jahre:					
Simeprevir	119	20 (16,8)	39 (32,8)	1,44 [0,69; 3,02]	1,50 [0,84; 2,66]
Telaprevir	114	14 (12,3)	28 (24,6)		
Alter 45-65 Jahre:					
Simeprevir	252	34 (13,5)	66 (26,2)	0,66 [0,41; 1,06]	0,63 [0,43; 0,92]
Telaprevir	255	49 (19,2)	92 (36,1)		
Alter >65 Jahre:					
Simeprevir	8	1 (12,5)	1 (12,5)	2,00 [0,11;	0,39 [0,04; 4,28]
Telaprevir	15	1 (6,7)	4 (26,7)	36,95]	
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
Alter ≤45 Jahre:					
Simeprevir	34	10 (29,4)	11 (32,4)	1,06 [0,38; 2,93]	0,62 [0,24; 1,61]
Placebo	39	11 (28,2)	17 (43,6)		
Alter 45-65 Jahre:					
Simeprevir	41	7 (17,1)	11 (26,8)	0,41 [0,14; 1,20]	0,58 [0,22; 1,51]
Placebo	36	12 (33,3)	14 (38,9)		
Alter >65 Jahre:					
Simeprevir	2	0 (0,0)	1 (50,0)	Nicht	1,00 [0,02;
Placebo	2	0 (0,0)	1 (50,0)	berechenbar	50,40]

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
QUEST-1					
Alter ≤45 Jahre:					
Simeprevir	115	13 (11,3)	27 (23,5)	1,00 [0,36; 2,79]	0,85 [0,40; 1,80]
Placebo	53	6 (11,3)	14 (26,4)		
Alter 45-65 Jahre:					
Simeprevir	143	28 (19,6)	42 (29,4)	1,08 [0,53; 2,20]	0,67 [0,37; 1,21]
Placebo	76	14 (18,4)	29 (38,2)		
Alter >65 Jahre:					
Simeprevir	6	1 (16,7)	2 (33,3)	0,82 [0,02; 32,27]	1,67 [0,05; 8,28]
Placebo	1	0 (0,0)	0 (0,0)		
QUEST-2 –					
Alter ≤45 Jahre:					
Simeprevir	122	20 (16,4)	32 (26,2)	0,82 [0,37; 1,89]	0,58 [0,30; 1,13]
Placebo	58	11 (19,0)	22 (37,9)		
Alter 45-65 Jahre:					
Simeprevir	130	32 (24,6)	44 (33,8)	2,61 [1,13; 6,03]	1,09 [0,59; 2,01]
Placebo	72	8 (11,1)	23 (31,9)		
Alter >65 Jahre:					
Simeprevir	5	1 (20,0)	1 (20,0)	3,00 [0,09; 5,17]	0,75 [0,03; 7,51]
Placebo	4	0 (0,0)	1 (25,0)		
*Interaktionstests: p=0,94 nach 12 Wochen / p=0,80 nach der Behandlungsphase °Interaktionstests: p=0,18 / p=0,04					

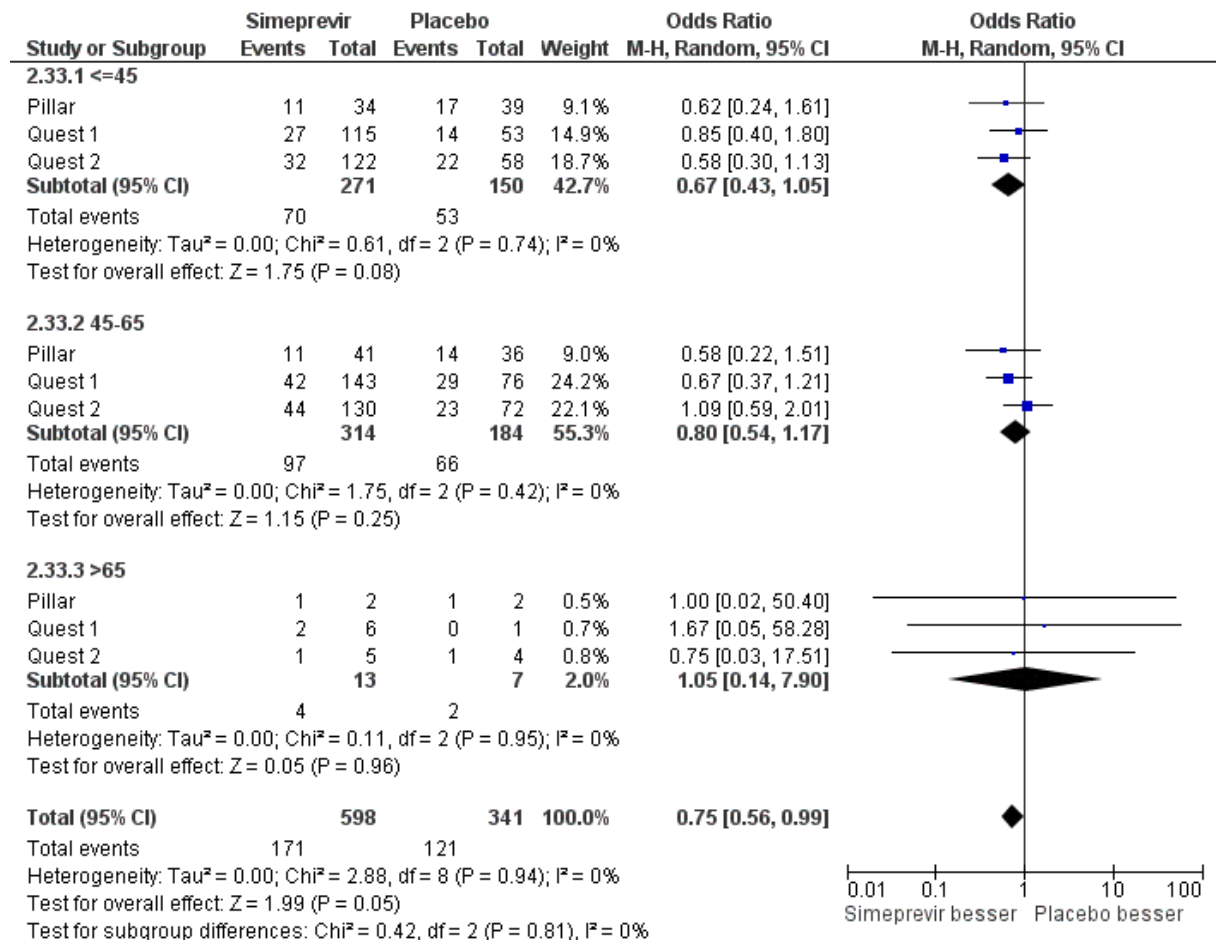


Abbildung 169: Meta-Analyse Infektionen aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Alter; Simeprevir versus Placebo

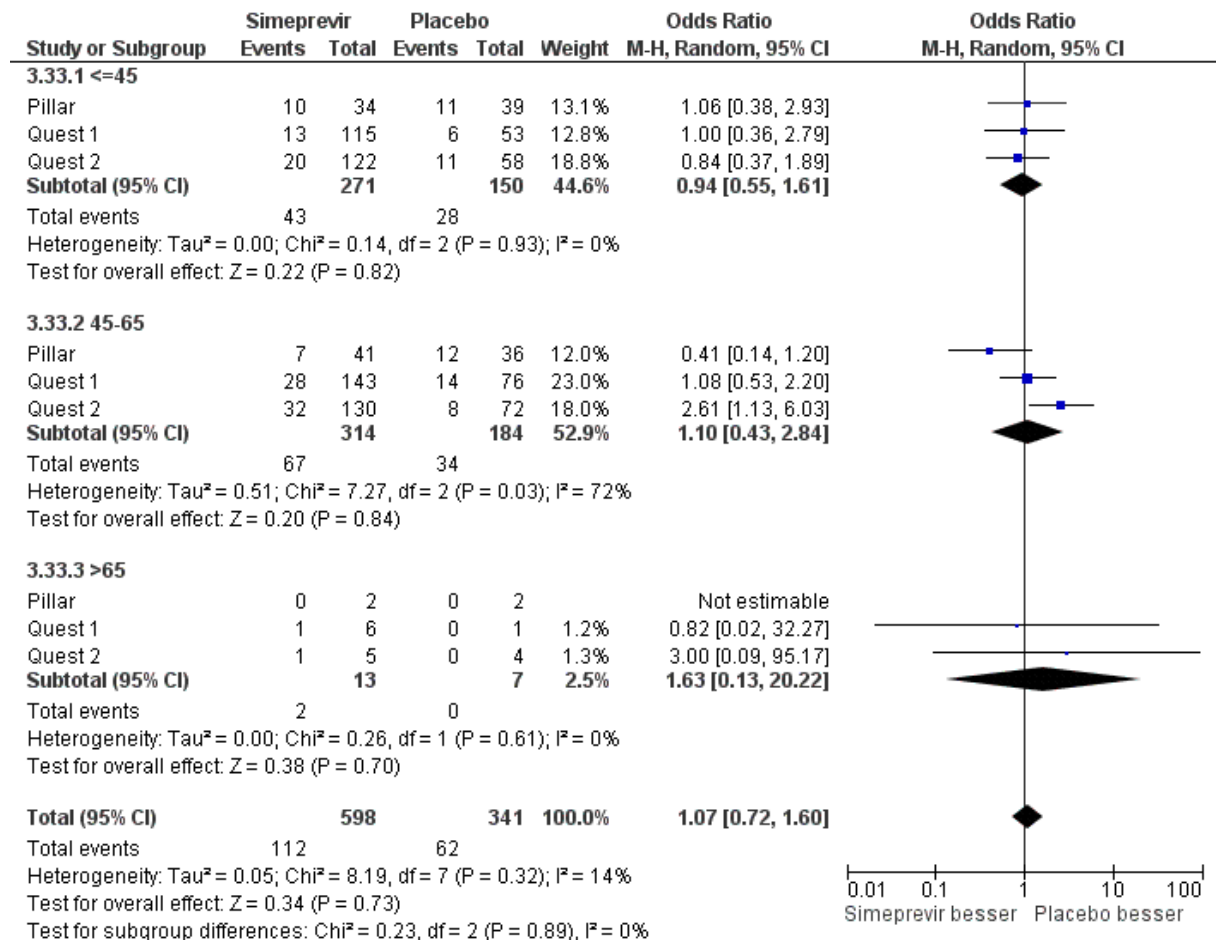


Abbildung 170: Meta-Analyse Infektionen aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Alter; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-129: Ergebnisse für Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Geschlecht

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungsphase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	
Studie mit Relapsen*					
PROMISE					
männlich:					
Simeprevir	179	27 (15,1)	43 (24,0)	3,33 [1,12; 9,87]	1,95 [0,95; 4,03]
Placebo	79	4 (5,1)	11 (13,9)		
weiblich:					
Simeprevir	81	16 (19,8)	27 (33,3)	1,23 [0,50; 3,03]	0,85 [0,41; 1,75]
Placebo	54	9 (16,7)	20 (37,0)		
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
männlich:					
Simeprevir	243	31 (12,8)	60 (24,7)	0,87 [0,51; 1,48]	0,81 [0,54; 1,23]
Telaprevir	223	32 (14,3)	64 (28,7)		
weiblich:					
Simeprevir	136	24 (17,6)	46 (33,8)	0,86 [0,48; 1,55]	0,86 [0,53; 1,39]
Telaprevir	161	32 (19,9)	60 (37,3)		
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
männlich:					
Simeprevir	43	5 (11,6)	9 (20,9)	0,38 [0,12; 1,24]	0,47 [0,18; 1,26]
Placebo	39	10 (25,6)	14 (35,9)		
weiblich:					
Simeprevir	34	12 (35,3)	14 (41,2)	1,05 [0,40; 2,77]	0,78 [0,31; 1,98]
Placebo	38	13 (34,2)	18 (47,4)		
QUEST-1					
männlich:					
Simeprevir	148	22 (14,9)	38 (25,7)	1,12 [0,50; 2,50]	1,25 [0,64; 2,44]
Placebo	74	10 (13,5)	16 (21,6)		
weiblich:					
Simeprevir	116	20 (17,2)	33 (28,4)	0,96 [0,42; 2,21]	0,43 [0,22; 0,83]
Placebo	56	10 (17,9)	27 (48,2)		
QUEST-2					
männlich:					
Simeprevir	140	25 (17,9)	35 (25,0)	1,64 [0,72;3,72]	0,74 [0,40; 1,36]
Placebo	77	9 (11,7)	24 (31,2)		

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	
weiblich:					
Simeprevir	117	28 (23,9)	42(35,9)	1,48 [0,66; 3,30]	0,89 [0,46; 1,71]
Placebo	57	10 (17,5)	22 (38,6)		
*Interaktionstests: p=0,17 nach 12 Wochen / p=0,11 nach Behandlungsende °Interaktionstests: p=0,98 / p=0,86					

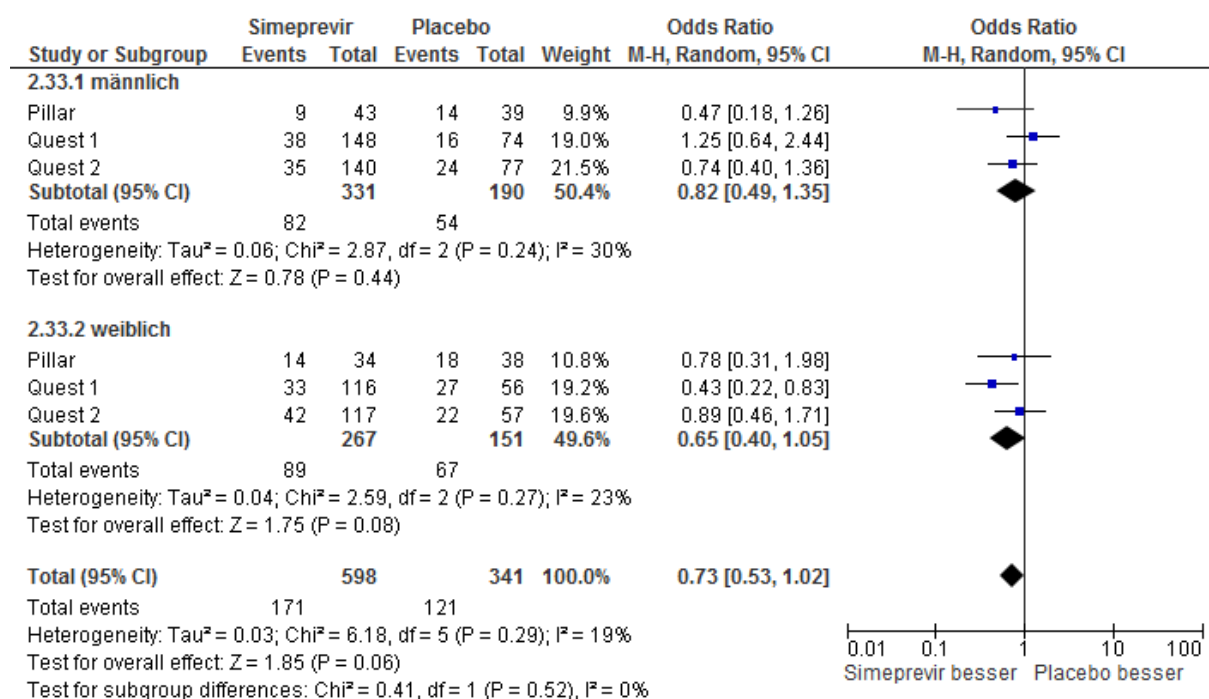


Abbildung 171: Meta-Analyse Infektionen aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Geschlecht, Simeprevir versus Placebo

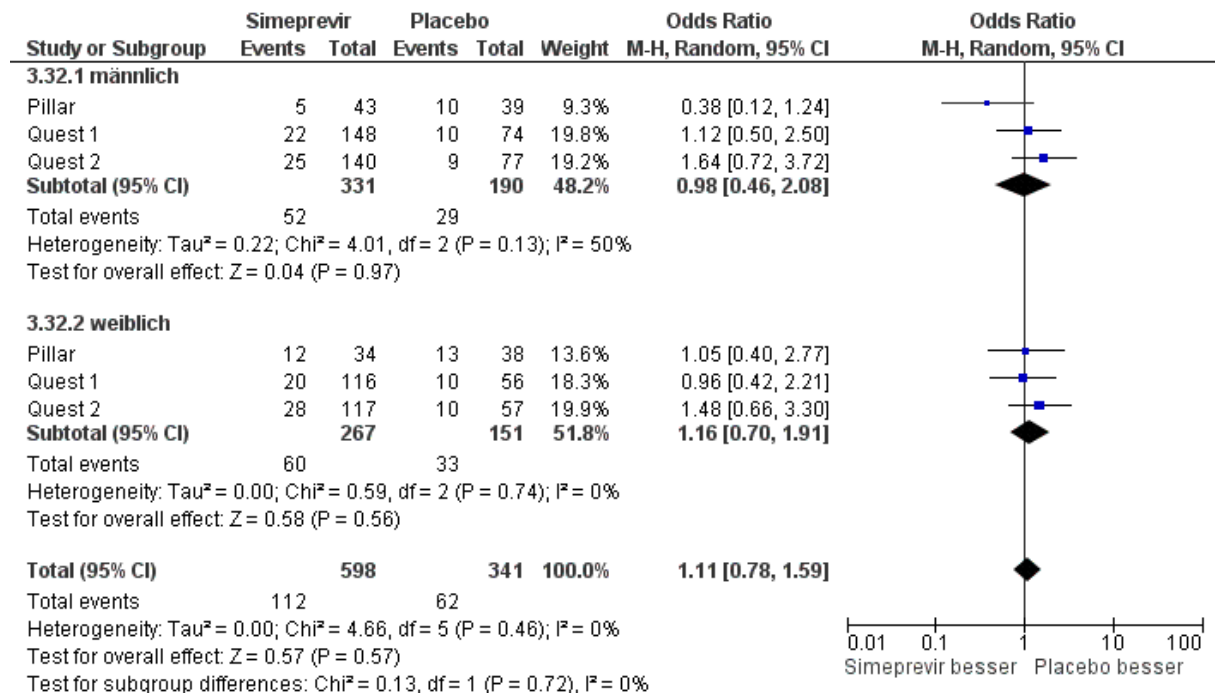


Abbildung 172: Meta-Analyse Infektionen aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Geschlecht, Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-130: Ergebnisse für Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Metavir Score

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odd Ratio [95%-KI]	Odd Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsern*					
PROMISE					
F0-F2:					
Simeprevir	167	33 (19,8)	48 (28,7)	1,95 [0,94;	1,18 [0,67;
Placebo	98	11 (11,2)	25 (25,5)	4,06]	2,07]
F3-F4:					
Simeprevir	83	10 (12,0)	21 (25,3)	2,19 [0,45;	1,58 [0,58;
Placebo	34	2 (5,9)	6 (17,6)	10,58]	4,34]
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
F0-F2:					
Simeprevir	173	23 (13,3)	52 (30,1)	0,98 [0,53;	1,15 [0,73;
Telaprevir	184	25 (13,6)	50 (27,2)	1,79]	1,82]
F3-F4:					
Simeprevir	138	20 (14,5)	36 (26,1)	0,73 [0,39;	0,69 [0,42;
Telaprevir	148	28 (18,9)	50 (33,8)	1,36]	1,15]
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
F0-F2:					
Simeprevir	70	17 (24,3)	20 (28,6)	0,75 [0,35;	0,53 [0,26;
Placebo	70	21 (30,0)	30 (42,9)	1,58]	1,08]
F3-F4:					
Simeprevir	7	0 (0,0)	3 (42,9)	0,15 [0,01;	1,88 [0,20;
Placebo	7	2 (28,6)	2 (28,6)	3,71]	17,27]
QUEST-1					
F0-F2:					
Simeprevir	182	23 (12,6)	42 (23,1)	0,79 [0,38;	0,63 [0,36;
Placebo	90	14 (15,6)	29 (32,2)	1,61]	1,11]
F3-F4:					
Simeprevir	76	16 (21,1)	26 (34,2)	1,51 [0,54;	0,97 [0,43,
Placebo	40	6 (15,0)	14 (35,0)	4,23]	2,16]
QUEST-2					
F0-F2:					
Simeprevir	195	36 (18,5)	54 (27,7)	1,87 [0,91;	0,84 [0,50;

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungsphase	Behandlungsunterschied	
				Odd Ratio [95%-KI]	Odd Ratio [95%-KI]
Placebo	102	11 (10,8)	32 (31,4)	3,86]	1,41]
F3-F4:					
Simeprevir	53	13 (24,5)	19 (35,8)	0,97 [0,35;	0,72 [0,29;
Placebo	32	8 (25,0)	14 (43,8)	2,69]	1,76]
*Interaktionstests: p=0,89 nach 12 Wochen / p=0,62 nach Behandlungsphase °Interaktionstests: p=0,51 / p=0,15					

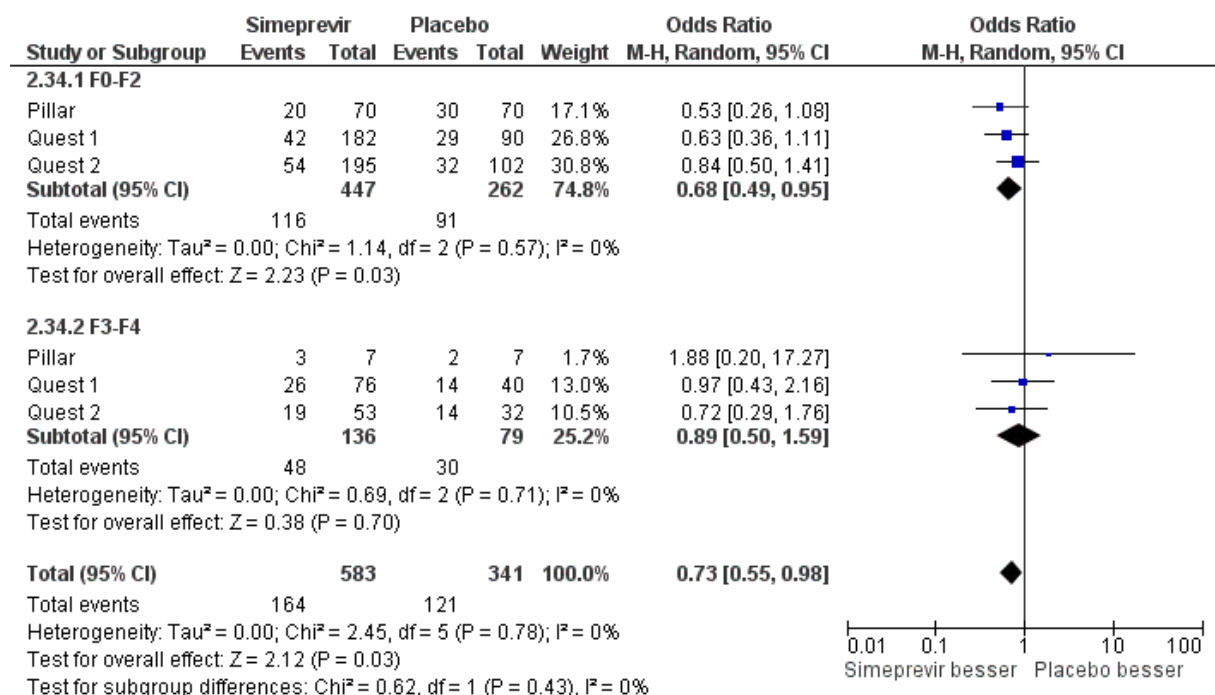


Abbildung 173: Meta-Analyse Infektionen aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Metavir Score; Simeprevir versus Placebo

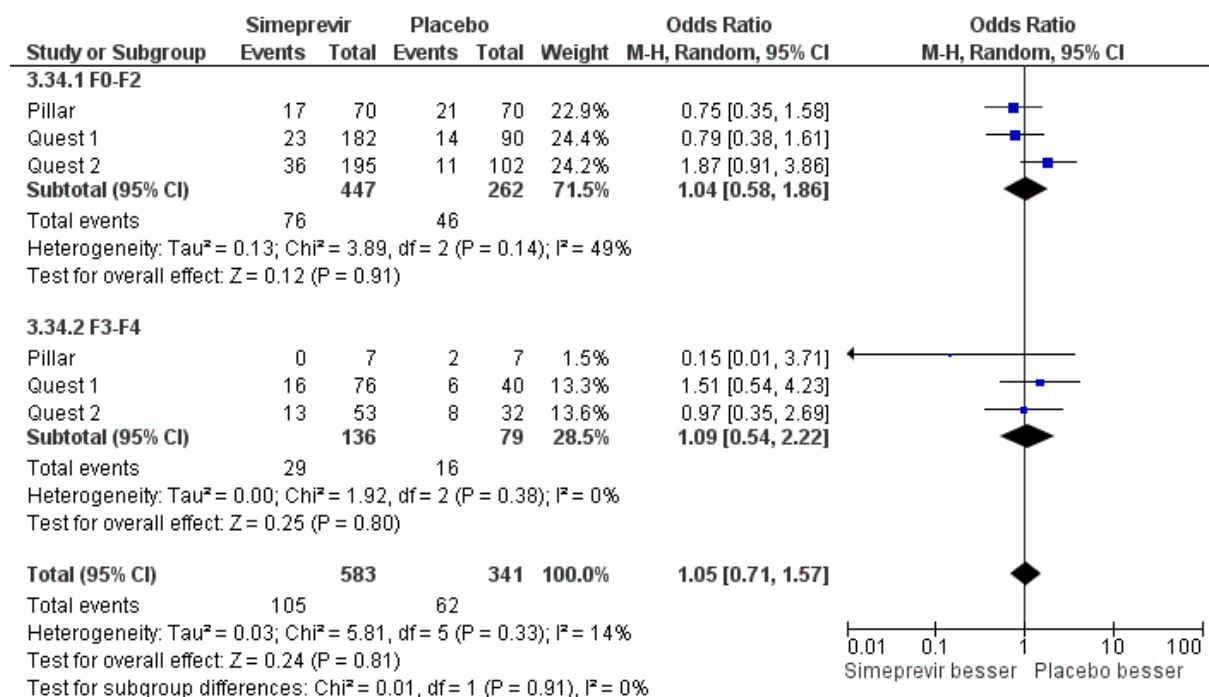


Abbildung 174: Meta-Analyse Infektionen aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Metavir Score; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-131: Ergebnisse für Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Viruslast

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungsphase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsen*					
PROMISE					
≤800.000					
Simeprevir	41	8 (19,5)	13 (31,7)	2,55 [0,49; 13,16]	1,67 [0,51; 5,49]
Placebo	23	2 (8,7)	5 (21,7)		
>800.000					
Simeprevir	219	35 (16,0)	57 (26,0)	1,71 [0,83; 3,52]	1,14 [0,67; 1,94]
Placebo	110	11 (10,0)	26 (23,6)		
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
≤800.000					
Simeprevir	44	7 (15,9)	14 (31,8)	1,39 [0,43; 4,49]	1,33 [0,54; 3,25]
Telaprevir	50	6 (12,0)	13 (26,0)		
>800.000					
Simeprevir	335	48 (14,3)	92 (27,5)	0,80 [0,52; 1,21]	0,76 [0,55; 1,06]
Telaprevir	334	58 (17,4)	111 (33,2)		
Studien mit therapie-naïven Patienten					
PILLAR					
≤800.000					
Simeprevir	8	1 (12,5)	2 (25,0)	0,26 [0,02; 2,73]	0,60 [0,09; 4,17]
Placebo	14	5 (35,7)	5 (35,7)		
>800.000					
Simeprevir	69	16 (23,2)	21 (30,4)	0,75 [0,35; 1,65]	0,58 [0,29; 1,19]
Placebo	63	18 (28,6)	27 (42,9)		
QUEST-1					
≤800.000					
Simeprevir	46	7 (15,2)	13 (28,3)	1,04 [0,30; 3,61]	0,64 [0,25; 1,63]
Placebo	34	5 (14,7)	13 (38,2)		
>800.000					
Simeprevir	218	35 (16,1)	58 (26,6)	1,03 [0,53; 2,00]	0,80 [0,47; 1,35]
Placebo	96	15 (15,6)	30 (31,3)		
QUEST-2					
≤800.000					

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Simeprevir Placebo	58 36	10 (17,2) 3 (8,3)	13 (22,4) 13 (36,1)	2,29 [0,59; 8,97]	0,51 [0,20; 1,28]
>800.000					
Simeprevir Placebo	199 98	43 (21,6) 16 (16,3)	64 (32,2) 33 (33,7)	1,41 [0,75; 2,66]	0,93 [0,56; 1,56]

*Interaktionstests: p=0,66 nach 12 Wochen / p= 0,56 nach der Behandlungsphase °Interaktionstests: p=0,38 / p=0,25

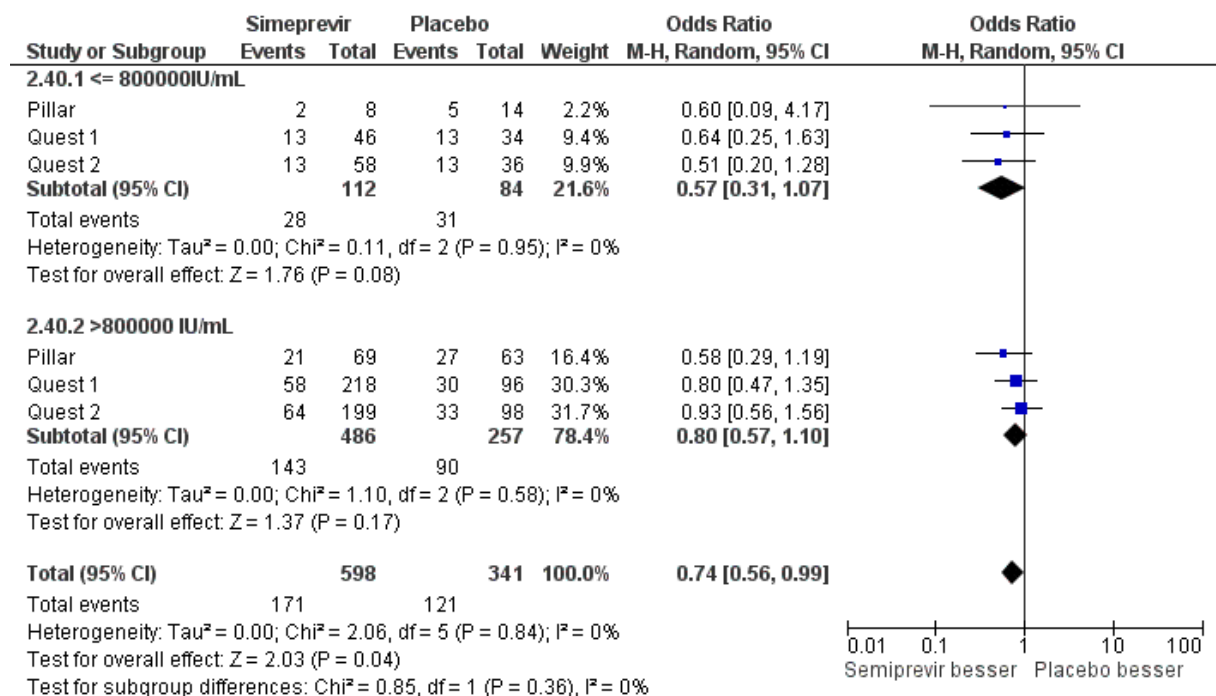


Abbildung 175: Meta-Analyse Infektionen aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Viruslast; Simeprevir versus Placebo

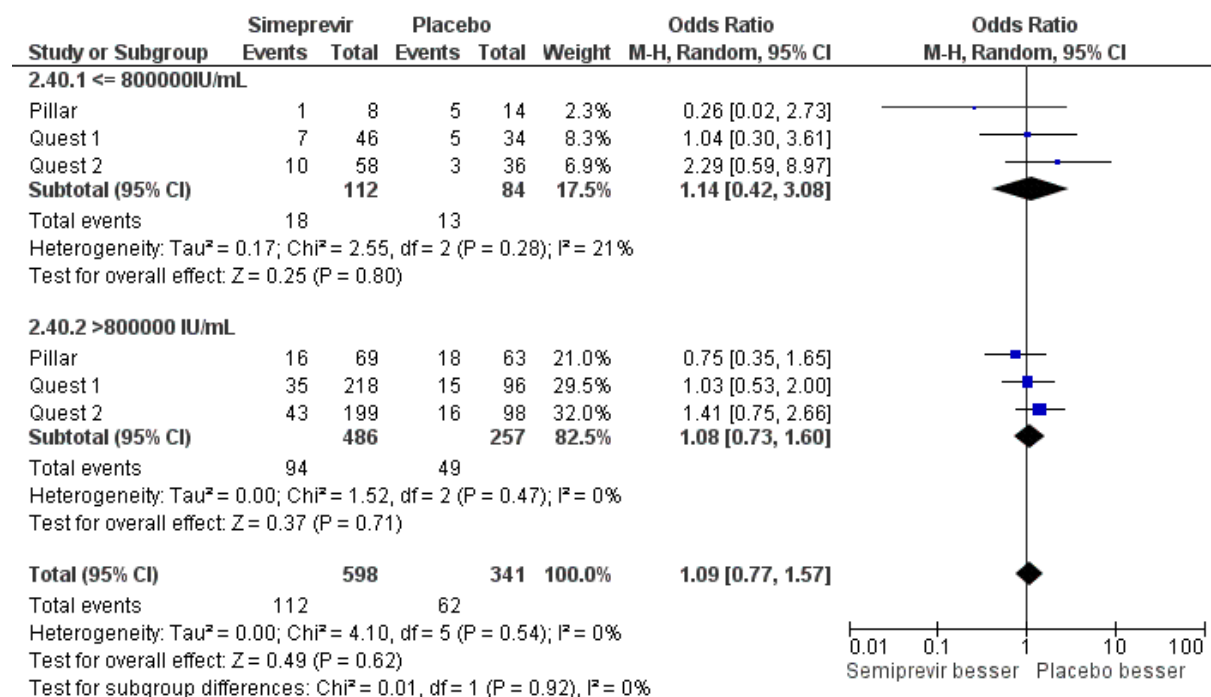


Abbildung 176: Meta-Analyse Infektionen aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Viruslast; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-132: Ergebnisse für Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Genotyp

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	
Studie mit Relapsern*					
PROMISE					
Genotyp 1a:					
Simeprevir	111	24 (21,6)	36 (32,4)	1,59 [0,66; 3,81]	1,25 [0,61; 2,55]
Placebo	54	8 (14,8)	15 (27,8)		
Genotyp 1b:					
Simeprevir	149	19 (12,8)	34 (22,8)	2,16 [0,78; 6,03]	1,16 [0,60; 2,27]
Placebo	79	5 (6,3)	16 (20,3)		
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
Genotyp 1a:					
Simeprevir	164	27 (16,5)	48 (29,3)	0,81 [0,46; 1,43]	0,70 [0,44; 1,11]
Telaprevir	164	32 (19,5)	61 (37,2)		
Genotyp 1b:					
Simeprevir	215	28 (13,0)	58 (27,0)	0,88 [0,51; 1,52]	0,92 [0,61; 1,40]
Telaprevir	220	32 (14,5)	63 (28,6)		
Studien mit therapie-naïven Patienten					
PILLAR					
Genotyp 1a:					
Simeprevir	37	9 (24,3)	13 (35,1)	0,56 [0,19; 1,60]	0,62 [0,23; 1,66]
Placebo	30	11 (36,7)	14 (46,7)		
Genotyp 1b:					
Simeprevir	38	8 (21,1)	10 (26,3)	0,78 [0,28; 2,15]	0,58 [0,23; 1,46]
Placebo	47	12 (25,5)	18 (38,3)		
QUEST-1					
Genotyp 1a:					
Simeprevir	147	31 (21,1)	52 (35,4)	0,97 [0,49; 1,91]	0,95 [0,53; 1,70]
Placebo	74	16 (21,6)	27 (36,5)		
Genotyp 1b:					
Simeprevir	117	11 (9,4)	19 (16,2)	1,35 [0,41; 4,44]	0,48 [0,23; 1,04]
Placebo	56	4 (7,1)	16 (28,6)		
QUEST-2					
Genotyp 1a:					
Simeprevir	107	18 (16,8)	33 (30,8)	0,95 [0,41; 2,22]	0,71 [0,36; 1,39]
Placebo	57	10 (17,5)	22 (38,6)		

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	
Genotyp 1b:					
Simeprevir	150	35 (23,3)	44 (29,3)	2,30 [1,04; 5,07]	0,92 [0,50; 1,66]
Placebo	77	9 (11,7)	24 (31,2)		
*Interaktionstests: p=0,65 nach 12 Wochen / p=0,89 nach Behandlungsphase °Interaktionstests: p=0,84 / p=0,39					

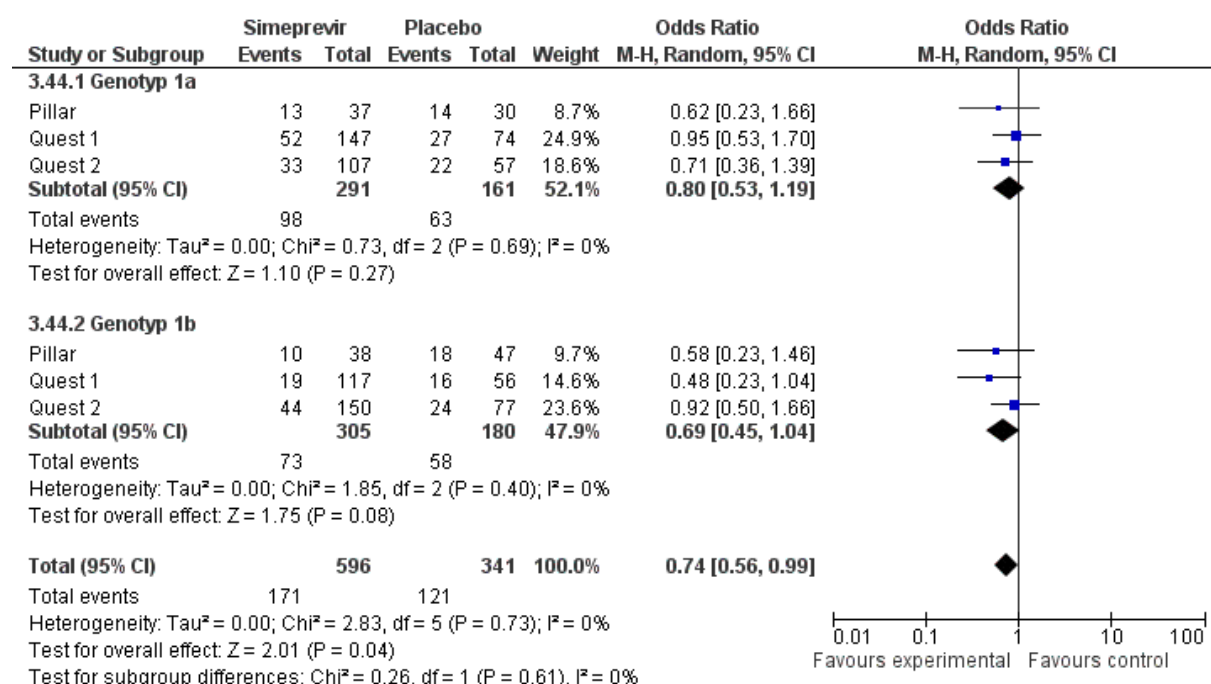


Abbildung 177: Meta-Analyse Infektionen aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Genotyp, Simeprevir versus Placebo

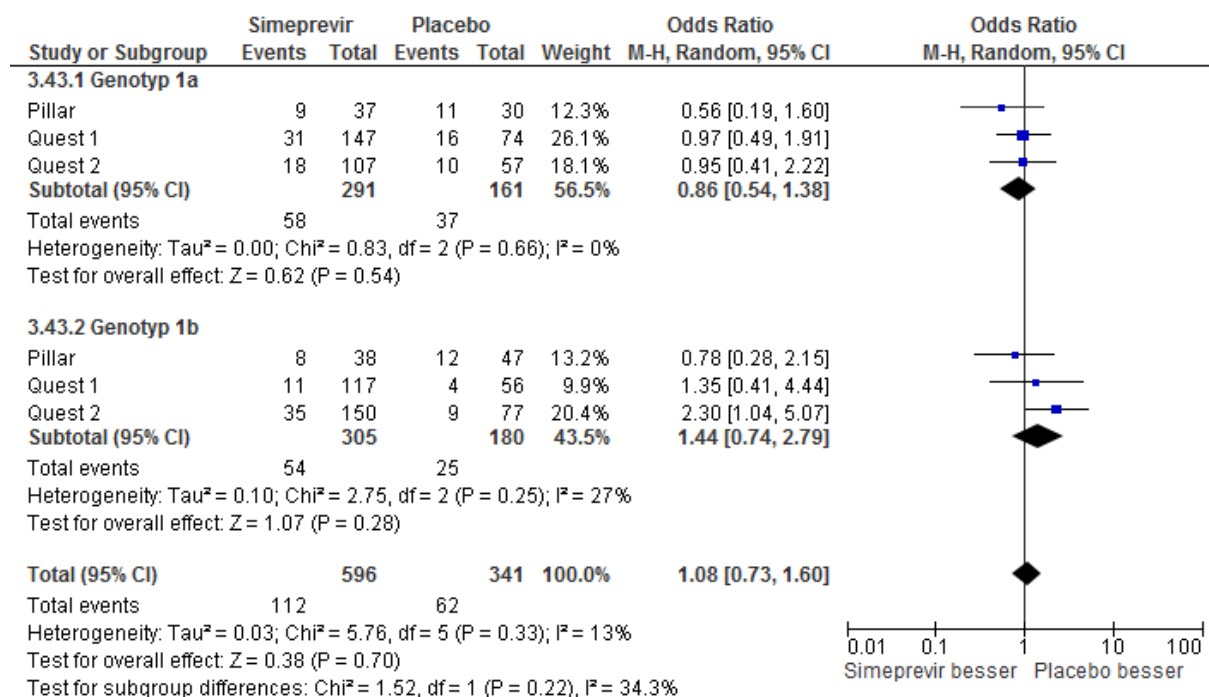


Abbildung 178: Meta-Analyse Infektionen aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Genotyp, Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-133: Ergebnisse für Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Q80K

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	
Studie mit Relapsern*					
PROMISE					
Q80K:					
Simeprevir	31	6 (19,4)	9 (29,0)	4,56 [0,51; 41.13]	3,68 [0,70; 19,25]
Placebo	20	1 (5,0)	2 (10,0)		
Kein Q80K:					
Simeprevir	226	37 (16,4)	60 (26,5)	1,65 [0,82; 3.30]	1,05 [0,63; 1,75]
Placebo	113	12 (10,6)	29 (25,7)		
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
Q80K:					
Simeprevir	38	7 (18,4)	14 (36,8)	1,04 [0,29; 3,69]	0,78 [0,29; 2,11]
Telaprevir	28	5 (17,9)	12 (42,9)		
Kein Q80K:					
Simeprevir	335	57 (16,3)	109 (31,1)	1,29 [0,85; 1,96]	1,39 [1,00; 1,94]
Telaprevir	350	48 (14,3)	90 (26,9)		
Studien mit therapie-naïven Patienten					
PILLAR					
Q80K:					
Simeprevir	6	3 (50,0)	3 (50,0)	0,40 [0,04; 3,96]	0,40 [0,04; 3,96]
Placebo	7	5 (71,4)	5 (71,4)		
Kein Q80K:					
Simeprevir	71	14 (19,7)	20 (28,2)	0,70 [0,31; 1,54]	0,61 [0,30; 1,24]
Placebo	69	18 (26,1)	27 (39,1)		
QUEST-1					
Q80K:					
Simeprevir	61	12 (19,7)	22 (36,1)	1,22 [0,39; 3,86]	0,85 [0,34; 2,08]
Placebo	30	5 (16,7)	12 (40,0)		
Kein Q80K:					
Simeprevir	201	30 (14,9)	48 (23,9)	0,98 [0,50; 1,92]	0,72 [0,42; 1,24]
Placebo	99	15 (15,2)	30 (30,3)		
QUEST-2					
Q80K:					
Simeprevir	26	5 (19,2)	8 (30,8)	1,43 [0,24; 8,53]	0,59 [0,15; 2,28]
Placebo	14	2 (14,3)	6 (42,9)		

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungsphase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	
Kein Q80K:					
Simeprevir	229	48 (21,0)	69 (30,1)	1,54 [0,84; 2,83]	0,85 [0,53; 1,37]
Placebo	116	17 (14,7)	39 (33,6)		
*Interaktionstests: p=0,39 nach 12 Wochen / p=0,15 nach der Behandlungsphase °Interaktionstests: p=0,75 / p=0,28					

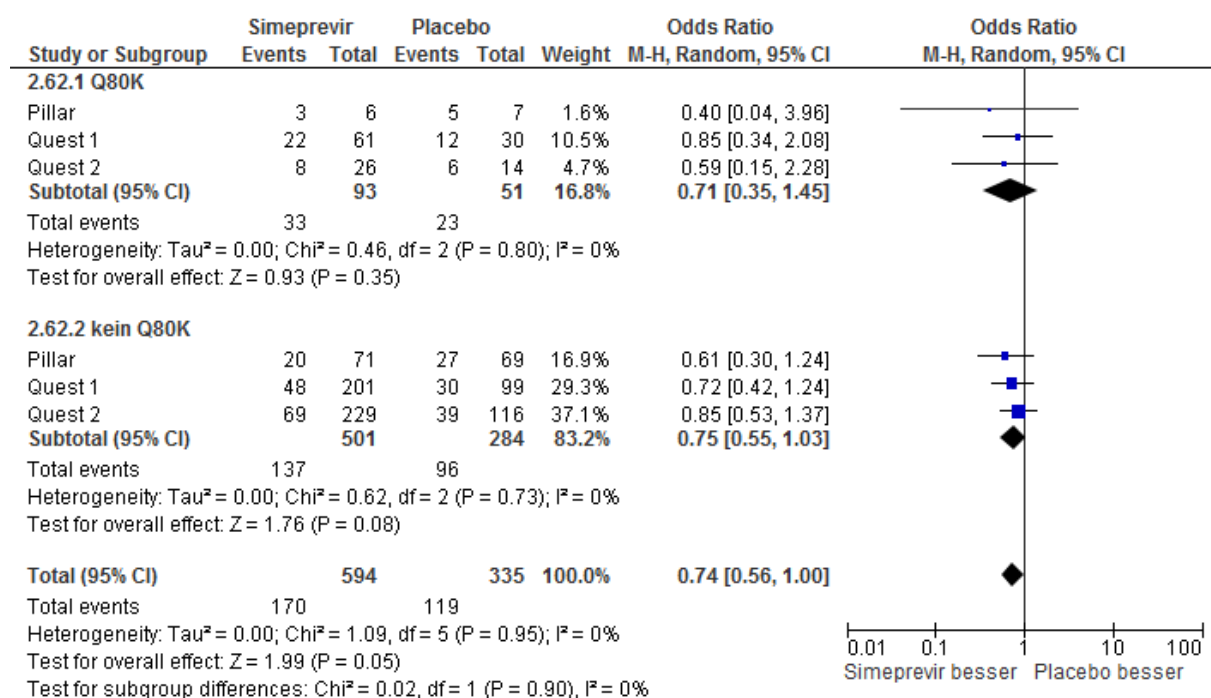


Abbildung 179: Meta-Analyse Infektionen aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Q80K, Simeprevir versus Placebo

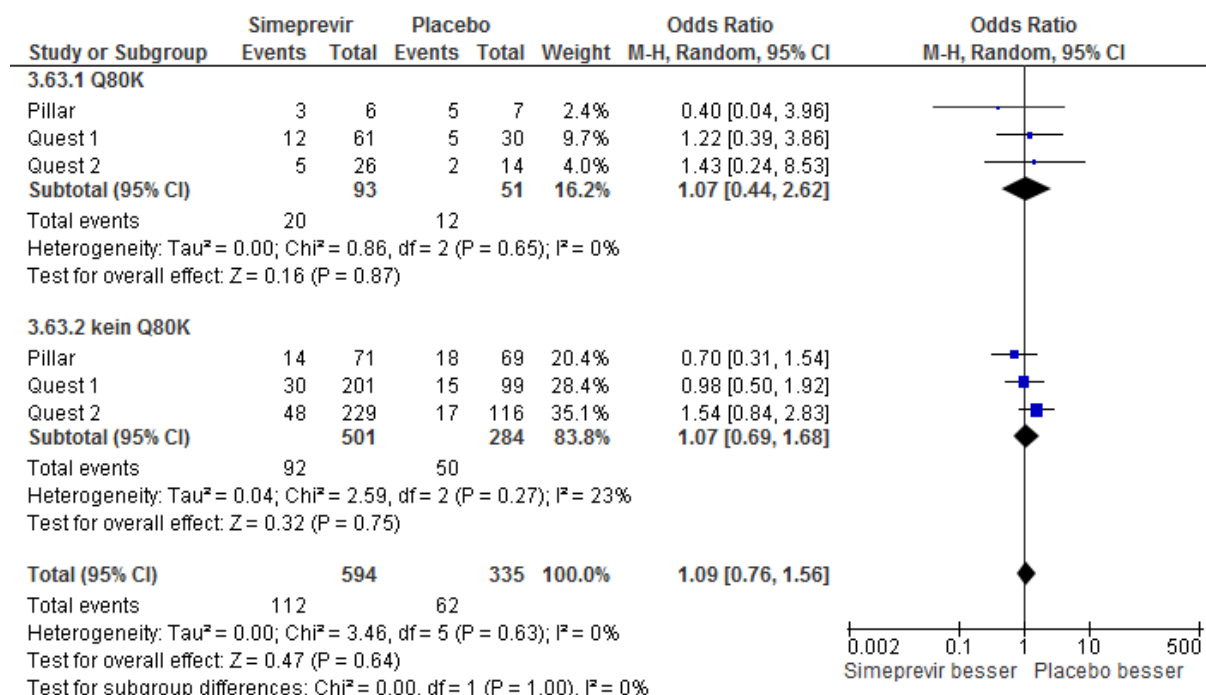


Abbildung 180: Meta-Analyse Infektionen aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Q80K, Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-134: Ergebnisse für Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und während der Behandlungsphase) stratifiziert nach Ländern

Studie	Zu bewertende Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		OR [95%-KI]
Studie mit Relapser					
PROMISE*					
Australien 12 Wochen Behandlungsphase	9	2 (22,2)	7	3 (42,9)	0,38 [0,04; 3,34]
	9	2 (22,2)	7	5 (71,4)	0,11 [0,01; 1,11]
Österreich	12	1 (8,3)	8	0 (0,0)	2,22 [0,08; 61,40]
	12	2 (16,7)	8	1 (12,5)	1,40 [0,11; 18,61]
Belgien	14	4 (28,6)	3	0 (0,0)	3,00 [0,13; 70,87]
	14	6 (42,9)	3	2 (66,7)	0,38 [0,03; 5,17]
Kanada	6	1 (16,7)	8	0 (0,0)	4,64 [0,16; 135,57]
	6	3 (50,0)	8	2 (25,0)	3,00 [0,31; 28,84]
Deutschland	25	3 (12,0)	16	3 (18,8)	0,59 [0,10; 3,37]
	25	7 (28,0)	16	6 (37,5)	0,65 [0,17; 2,47]
Spanien	14	2 (14,3)	8	1 (12,5)	1,17 [0,09; 15,32]
	14	3 (21,4)	8	2 (25,0)	0,82 [0,11; 6,34]

Studie	Zu bewertende Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		OR [95%-KI]
Frankreich	26	6 (23,1)	6	3 (50,0)	0,30 [0,05; 1,89]
	26	9 (34,6)	6	3 (50,0)	0,53 [0,09; 3,18]
Großbritannien	18	6 (33,3)	10	2 (20,0)	2,00 [0,32; 12,51]
	18	6 (33,3)	10	3 (30,0)	1,17 [0,22; 6,20]
Italien	13	3 (23,1)	6	0 (0,0)	4,33 [0,19; 98,18]
	13	4 (30,8)	6	0 (0,0)	6,16 [0,28; 134,98]
Neuseeland	14	2 (14,3)	3	0 (0,0)	1,40 [0,05; 36,45]
	14	6 (42,9)	3	0 (0,0)	5,35 [0,23; 122,96]
Polen	41	3 (7,3)	18	0 (0,0)	3,36 [0,17; 68,56]
	41	6 (14,6)	18	1 (5,6)	2,91 [0,32; 26,17]
Puerto Rico	1	0 (0,0)	-	-	Nicht berechenbar
	1	0 (0,0)	-	-	Nicht berechenbar
Russland	21	0 (0,0)	15	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	21	0 (0,0)	15	1 (6,7)	0,22 [0,01; 5,91]
USA	46	10 (21,7)	25	1 (4,0)	6,67 [0,80; 55,51]
	46	16 (34,8)	25	5 (20,0)	2,13 [0,67; 6,76]
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
Argentinien 12 Wochen Behandlungsphase	16	1 (6,3)	8	1 (12,5)	0,47 [0,03; 8,60]
	16	3 (18,8)	8	2 (25,0)	0,69 [0,09; 5,29]
Australien	6	3 (50,0)	9	3 (33,3)	0,47 [0,03; 8,60]
	6	4 (66,7)	9	4 (44,4)	2,50 [0,29; 21,40]
Österreich	8	2 (25,0)	9	1 (11,1)	2,67 [0,19; 36,76]
	8	3 (37,5)	9	3 (33,3)	1,20 [0,16; 8,80]
Belgien	5	2 (40,0)	4	0 (0,0)	6,43 [0,23; 181,82]
	5	3 (60,0)	4	2 (50,0)	1,50 [0,11; 21,31]
Bulgarien	16	3 (18,8)	16	4 (25,0)	0,69 [0,13; 3,75]
	16	6 (37,5)	16	5 (31,3)	1,32 [0,31; 5,70]
Brasilien	20	1 (5,0)	26	4 (15,4)	0,29 [0,03; 2,82]
	20	2 (10,0)	26	9 (34,6)	0,21 [0,04; 1,11]
Kanada	7	0 (0,0)	9	1 (11,1)	0,38 [0,01; 10,74]
	7	3 (42,9)	9	4 (44,4)	0,94 [0,13; 6,87]
Schweiz	5	0 (0,0)	2	1 (50,0)	0,09 [0,00; 3,59]
	5	1 (20,0)	2	1 (50,0)	0,25 [0,01; 8,56]
Tschechien	14	1 (7,1)	25	2 (8,0)	0,88 [0,07; 10,72]
	14	3 (21,4)	25	3 (12,0)	2,00 [0,35; 11,58]
Deutschland	20	3 (15,0)	16	3 (18,8)	0,76 [0,13; 4,43]
	20	9 (45,0)	16	5 (31,3)	1,80 [0,45; 7,13]
Dänemark	2	0 (0,0)	-	-	--
	2	0 (0,0)	-	-	--

Studie	Zu bewertende Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		OR [95%-KI]
Spanien	23	4 (17,4)	17	2 (11,8)	1,58 [0,25; 9,82]
	23	9 (39,1)	17	7 (41,2)	0,92 [0,26; 3,30]
Frankreich	5	1 (20,0)	10	3 (30)	0,58 [0,04; 7,66]
	5	3 (40,0)	10	4 (40,0)	0,92 [0,26; 3,30]
Großbritannien	8	5 (62,5)	13	3 (23,1)	5,56 [0,81; 38,16]
	8	7 (87,5)	13	7 (53,8)	6,00 [0,57; 63,68]
Griechenland	6	0 (0,0)	9	1 (11,1)	5,56 [0,81; 38,16]
	6	0 (0,0)	9	4 (44,4)	0,09 [0,00; 2,16]
Ungarn	15	0 (0,0)	14	1 (7,1)	0,29 [0,01; 7,74]
	15	0 (0,0)	14	2 (14,3)	0,16 [0,01; 3,68]
Israel	14	0 (0,0)	13	5 (38,5)	0,05 [0,00; 1,09]
	14	4 (28,6)	13	6 (46,2)	0,47 [0,10; 2,29]
Italien	25	1 (4,0)	24	1 (4,2)	0,96 [0,06; 16,24]
	25	1 (4,0)	24	3 (12,5)	0,29 [0,03; 3,02]
Norwegen	5	2 (40,0)	5	0 (0,0)	7,86 [0,28; 217,11]
	5	2 (40,0)	5	1 (20,0)	2,67 [0,16; 45,14]
Polen	46	9 (19,6)	45	4 (8,9)	2,49 [0,71; 8,78]
	46	15 (32,6)	45	13 (28,9)	1,19 [0,49; 2,91]
Portugal	10	0 (0,0)	9	2 (22,2)	0,14 [0,01; 3,43]
	10	0 (0,0)	9	2 (22,2)	0,14 [0,01; 3,43]
Rumänien	39	4 (10,3)	43	4 (14,0)	1,11 [0,26; 4,79]
	39	5 (12,86)	43	10 (23,3)	0,49 [0,15; 1,57]
Schweden	15	1 (6,7)	11	1 (9,1)	0,71 [0,04; 12,83]
	15	5 (33,3)	11	4 (36,4)	0,88 [0,17; 4,47]
USA	49	12 (24,5)	47	15 (31,9)	0,69 [0,28; 1,69]
	49	19 (38,8)	47	23 (48,9)	0,66 [0,29; 1,49]
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
Australien 12 Wochen Behandlungsphase	6	0 (0,0)	2	1 (50,0)	0,08 [0,00; 2,99]
	6	1 (16,7)	2	2 (100,0)	0,05 [0,00; 1,87]
Österreich	3	0 (0,0)	7	2 (28,6)	0,31 [0,01; 8,68]
	3	0 (0,0)	7	3 (42,9)	0,18 [0,01; 4,86]
Belgien	7	3 (42,9)	5	3 (60,0)	0,50 [0,05; 5,15]
	7	3 (42,9)	5	4 (80,0)	0,19 [0,01; 2,66]
Kanada	4	0 (0,0)	7	3 (42,9)	0,14 [0,01; 3,64]
	4	2 (50,0)	7	5 (71,4)	0,40 [0,03; 5,15]
Deutschland	10	2 (20,0)	14	4 (28,6)	0,63 [0,09; 4,33]
	10	4 (40,0)	14	6 (42,9)	0,89 [0,17; 4,63]
Dänemark	-	-	1	1 (100,0)	Nicht berechenbar
	-	-	1	1 (100,0)	Nicht berechenbar

Studie	Zu bewertende Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		OR [95%-KI]
Spanien	4	3 (75,0)	5	1 (20,0)	12,00 [0,51; 280,09]
	4	3 (75,0)	5	1 (20,0)	12,00 [0,51; 280,09]
Frankreich	10	2 (20,0)	7	1 (14,3)	1,50 [0,11; 20,68]
	10	3 (30,0)	7	1 (14,3)	2,57 [0,21; 31,71]
Norwegen	4	1 (25,0)	3	0 (0,0)	3,00 [0,09; 102,05]
	4	1 (25,0)	3	1 (33,3)	0,67 [0,02; 18,06]
Neuseeland	1	1 (100,0)	2	1 (50,0)	3,00 [0,06; 151,19]
	1	1 (100,0)	2	1 (50,0)	3,00 [0,06; 151,19]
Polen	8	1 (12,5)	9	1 (11,1)	1,14 [0,06; 21,87]
	8	1 (12,5)	9	2 (22,2)	0,50 [0,04; 6,86]
Russland	10	1 (10,0)	7	1 (14,3)	0,67 [0,03; 12,84]
	10	1 (10,0)	7	1 (14,3)	0,67 [0,03; 12,84]
USA	10	3 (30,0)	8	4 (50,0)	0,43 [0,06; 2,97]
	10	3 (30,0)	8	4 (50,0)	0,43 [0,06; 2,97]
QUEST 1					
Australien	21	6 (28,6)	14	3 (21,4)	0,43 [0,06; 2,97]
12 Wochen	21	8 (38,1)	14	7 (50,0)	0,62 [0,16; 2,42]
Behandlungsphase					
Kanada	19	4 (21,1)	12	1 (8,3)	2,93 [0,29; 30,01]
	19	6 (31,6)	12	4 (33,3)	0,92 [0,20; 4,31]
Deutschland	8	1 (12,5)	3	0 (0,0)	1,40 [0,04; 43,79]
	8	1 (12,5)	3	1 (33,3)	0,29 [0,01; 6,91]
Spanien	5	1 (20,0)	2	1 (50,0)	12,00 [0,51; 280,09]
	5	1 (20,0)	2	1 (50,0)	12,00 [0,51; 280,09]
Großbritannien	32	3 (9,4)	9	3 (33,3)	0,21 [0,03; 1,28]
	32	6 (18,8)	9	3 (33,3)	0,46 [0,09; 2,39]
Italien	8	0 (0,0)	5	1 (20,0)	0,18 [0,01; 5,28]
	8	0 (0,0)	5	1 (20,0)	0,18 [0,01; 5,28]
Mexiko	13	6 (46,2)	8	2 (25,0)	2,57 [0,37; 17,83]
	13	7 (53,8)	8	5 (62,5)	0,70 [0,12; 4,23]
Neuseeland	15	5 (33,3)	3	0 (0,0)	3,67 [0,16; 84,51]
	15	9 (60,0)	3	0 (0,0)	10,23 [0,45; 233,23]
Puerto Rico	2	1 (50,0)	2	0 (0,0)	5,00 [0,11; 220,62]
	2	1 (50,0)	2	0 (0,0)	5,00 [0,11; 220,62]
Rumänien	7	0 (0,0)	3	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	7	0 (0,0)	3	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Russland	36	2 (5,6)	17	1 (5,9)	0,94 [0,08; 11,16]
	36	5 (13,9)	17	3 (17,6)	0,75 [0,16; 3,60]

Studie	Zu bewertende Arzneimittel N / n (%)		Vergleichstherapie N / n (%)		OR [95%-KI]
Ukraine	18	0 (0,0)	13	1 (7,7)	0,23 [0,01; 5,99]
	18	1 (5,6)	13	1 (7,7)	0,71 [0,04; 12,43]
USA	80	13 (16,3)	39	7 (17,9)	0,89 [0,32; 2,44]
	80	26 (32,5)	39	17 (43,6)	0,62 [0,28; 1,37]
QUEST 2					
Argentinien	17	3 (17,6)	6	0 (0,0)	3,14 [0,14; 69,95]
12 Wochen	17	3 (17,6)	6	0 (0,0)	3,14 [0,14; 69,95]
Behandlungsphase					
Österreich	13	2 (15,4)	9	1 (11,1)	1,45 [0,11; 18,96]
	13	3 (23,1)	9	2 (22,2)	1,05 [0,14; 8,02]
Belgien	20	10 (50,0)	7	1 (14,3)	6,00 [0,61; 59,33]
	20	11 (55,0)	7	5 (71,4)	0,49 [0,08; 3,15]
Bulgarien	10	1 (10,0)	7	1 (14,3)	0,67 [0,03; 12,84]
	10	3 (30,0)	7	1 (14,3)	2,57 [0,21; 31,71]
Brasilien	24	7 (29,2)	13	6 (46,2)	0,48 [0,12; 1,95]
	24	8 (33,3)	13	9 (69,2)	0,22 [0,05; 0,95]
Deutschland	26	4 (15,4)	18	2 (11,1)	1,45 [0,24; 8,94]
	26	9 (34,6)	18	8 (44,4)	0,66 [0,19; 2,27]
Spanien	8	0 (0,0)	8	2 (25,0)	0,15 [0,01; 3,77]
	8	2 (25,0)	8	2 (25,0)	1,00 [0,10; 9,61]
Frankreich	18	3 (16,7)	7	0 (0,0)	3,39 [0,15; 74,35]
	18	4 (22,2)	7	1 (14,3)	1,71 [0,16; 18,73]
Niederlande	4	1 (25,0)	3	1 (33,3)	0,67 [0,02; 18,06]
	4	1 (25,0)	3	2 (66,7)	0,17 [0,01; 4,51]
Polen	45	6 (13,3)	20	2 (10,0)	1,38 [0,25; 7,54]
	45	8 (17,8)	20	4 (20,0)	0,86 [0,23; 3,29]
Portugal	9	1 (11,1)	8	0 (0,0)	3,00 [0,11; 84,56]
	9	3 (33,3)	8	1 (12,5)	3,50 [0,28; 43,16]
Slowakei	4	2 (50,0)	1	0 (0,0)	3,00 [0,08; 115,34]
	4	2 (50,0)	1	0 (0,0)	3,00 [0,08; 115,34]
Türkei	5	2 (40,0)	2	0 (0,0)	3,57 [0,11; 111,71]
	5	3 (60,0)	2	1 (50,0)	1,50 [0,06; 40,63]
USA	54	11 (20,4)	25	3 (12,0)	1,88 [0,47; 7,43]
	54	17 (31,5)	25	10 (40,0)	0,69 [0,26; 1,85]
* p-Wert des Interaktionstests p=0,64/ p=0,47 °Interaktionstests: p=0,63 / p=0,69					

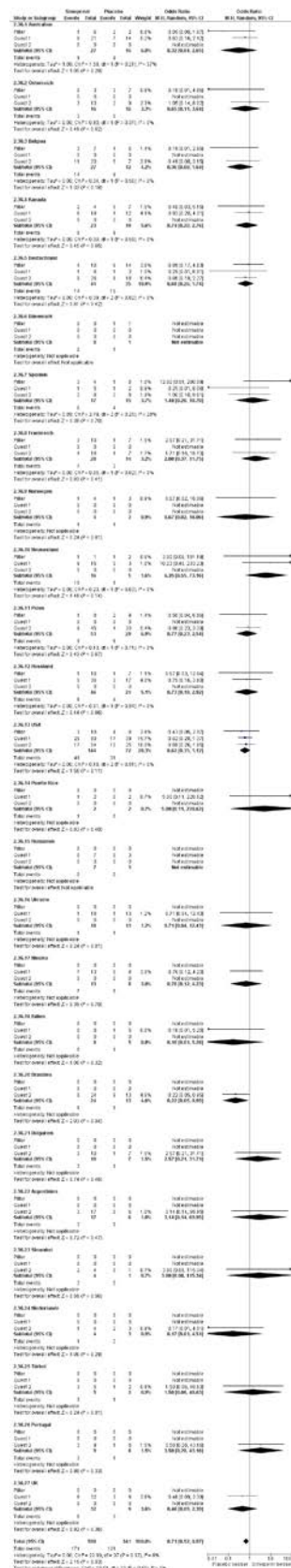
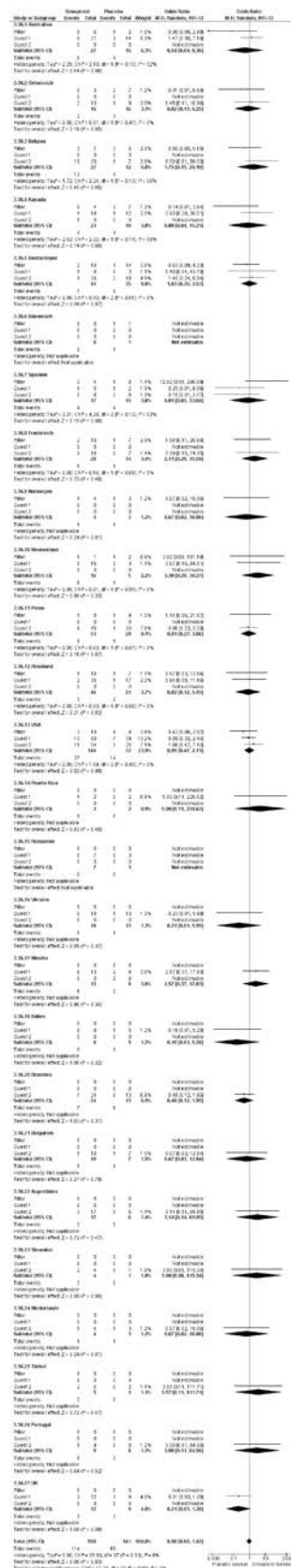


Abbildung 181: Meta-Analyse Infektionen aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Ländern, Simeprevir versus Placebo



Tabellen und Forest-Plots für die Gesamtheit der Patienten mit erhöhten Bilirubinwerten:

Tabelle 4-135: Ergebnisse für erhöhte Bilirubinwerte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Alter

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsern*					
PROMISE					
Alter ≤ 45 Jahre:					
Simeprevir	78	6 (7,7)	7 (9,0)	1,38 [0,26; 7,18]	1,63 [0,32; 8,26]
Placebo	35	2 (5,7)	2 (5,7)		
Alter 45-65 Jahre:					
Simeprevir	172	9 (5,2)	9 (5,2)	5,19 [0,65; 41,61]	5,19 [0,65; 41,61]
Placebo	95	1 (1,1)	1 (1,1)		
Alter > 65 Jahre:					
Simeprevir	10	0 (0,0)	0 (0,0)	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar
Placebo	3	0 (0,0)	0 (0,0)		
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
Alter ≤45 Jahre:					
Simeprevir	119	13 (10,9)	13 (10,9)	1,15 [0,49; 2,68]	1,04 [0,45,; 2,39]
Telaprevir	114	11 (9,6)	12 (10,5)		
Alter 45-65 Jahre:					
Simeprevir	252	16 (6,3)	16 (6,3)	0,95 [0,47; 1,92]	0,84 [0,42; 1,68]
Telaprevir	255	17 (6,7)	19 (7,5)		
Alter >65 Jahre:					
Simeprevir	8	1 (12,5)	1 (12,5)	6,20 [0,22; 171,02]	6,20 [0,22; 171,02]
Telaprevir	15	0	0		
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
Alter ≤ 45 Jahre:					
Simeprevir	34	6 (17,6)	6 (17,6)	8,14 [0,93; 71,50]	8,14 [0,93; 71,50]
Placebo	39	1 (2,6)	1 (2,6)		
Alter 45-65 Jahre:					
Simeprevir	41	6 (14,6)	6 (14,6)	13,37 [0,73; 246,17]	13,37 [0,73; 246,17]
Placebo	36	0 (0,0)	0 (0,0)		
Alter > 65 Jahre:					
Simeprevir	2	0 (0,0)	0 (0,0)	0,20 [0,00; 8,82]	0,20 [0,00; 8,82]
Placebo	2	1 (50,0)	1 (50,0)		

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95 %-KI]
QUEST-1					
Alter ≤ 45 Jahre:					
Simeprevir	115	12 (10,4)	12 (10,4)	1,94 [0,52; 7,19]	1,94 [0,52; 7,19]
Placebo	53	3 (5,7)	3 (5,7)		
Alter 45-65 Jahre:					
Simeprevir	143	12 (8,4)	12 (8,4)	3,39 [0,74; 15,56]	2,23 [0,61 ;8,16]
Placebo	76	2 (2,6)	3 (3,9)		
Alter > 65 Jahre:					
Simeprevir	6	0 (0,0)	0 (0,0)	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar
Placebo	1	0 (0,0)	0 (0,0)		
QUEST- 2					
Alter ≤ 45 Jahre:					
Simeprevir	122	13 (10,7)	14 (11,5)	3,34 [0,73; 15,32]	3,63 [0,80; 16,53]
Placebo	58	2 (3,4)	2 (3,4)		
Alter 45-65 Jahre:					
Simeprevir	130	10 (7,7)	10 (7,7)	5,92 [0,74; 47,19]	5,92 [0,74; 47,19]
Placebo	72	1 (1,4)	1 (1,4)		
Alter > 65 Jahre:					
Simeprevir	5	0 (0,0)	0 (0,0)	Nicht berechenbar	Nicht berechenbar
Placebo	4	0 (0,0)	0 (0,0)		
*Interaktionstests: p=0,33 nach 12 Wochen / p=0,39 nach der Behandlungsphase °Interaktionstests: p=0,54 / p=0,50					

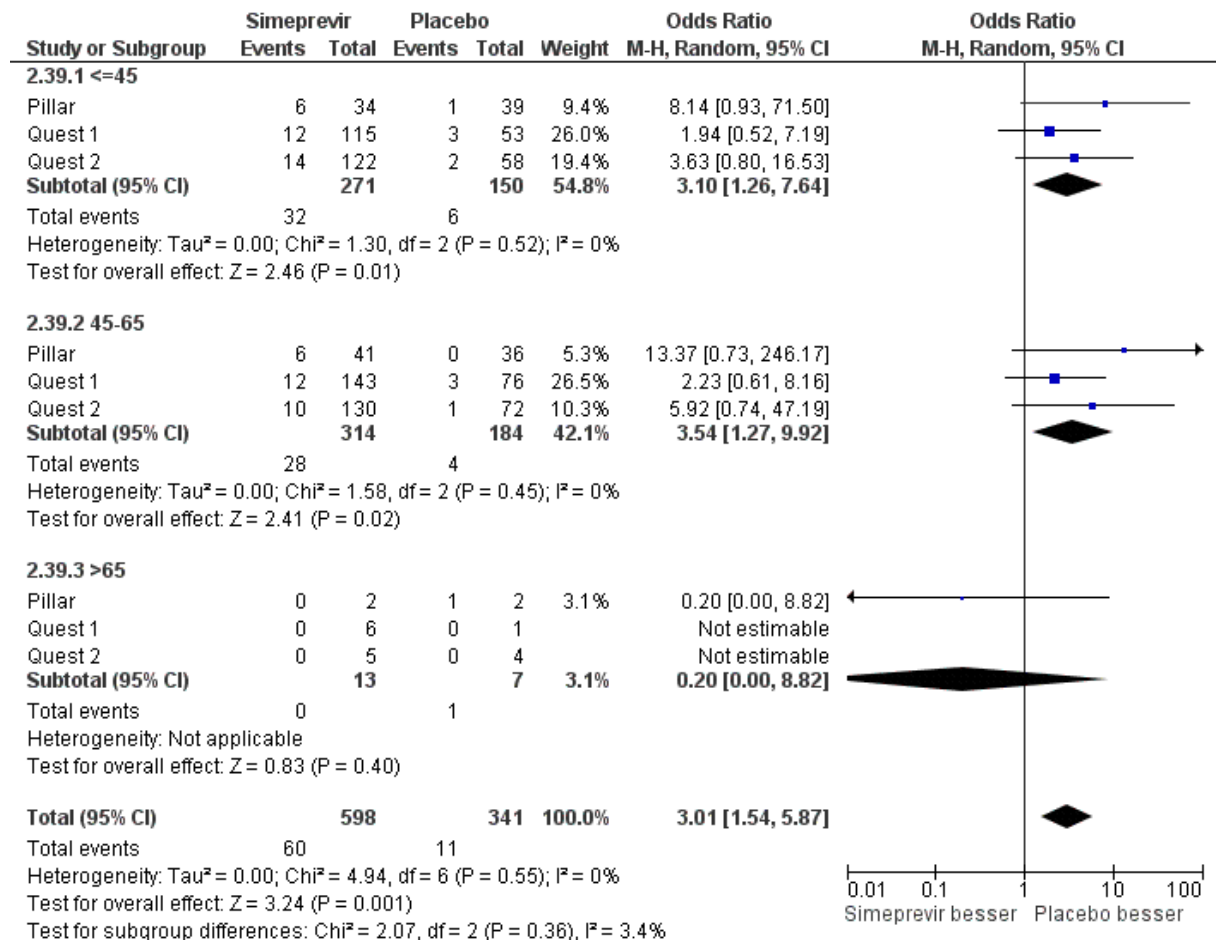


Abbildung 183: Meta-Analyse erhöhte Bilirubinwerte aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Alter; Simeprevir versus Placebo

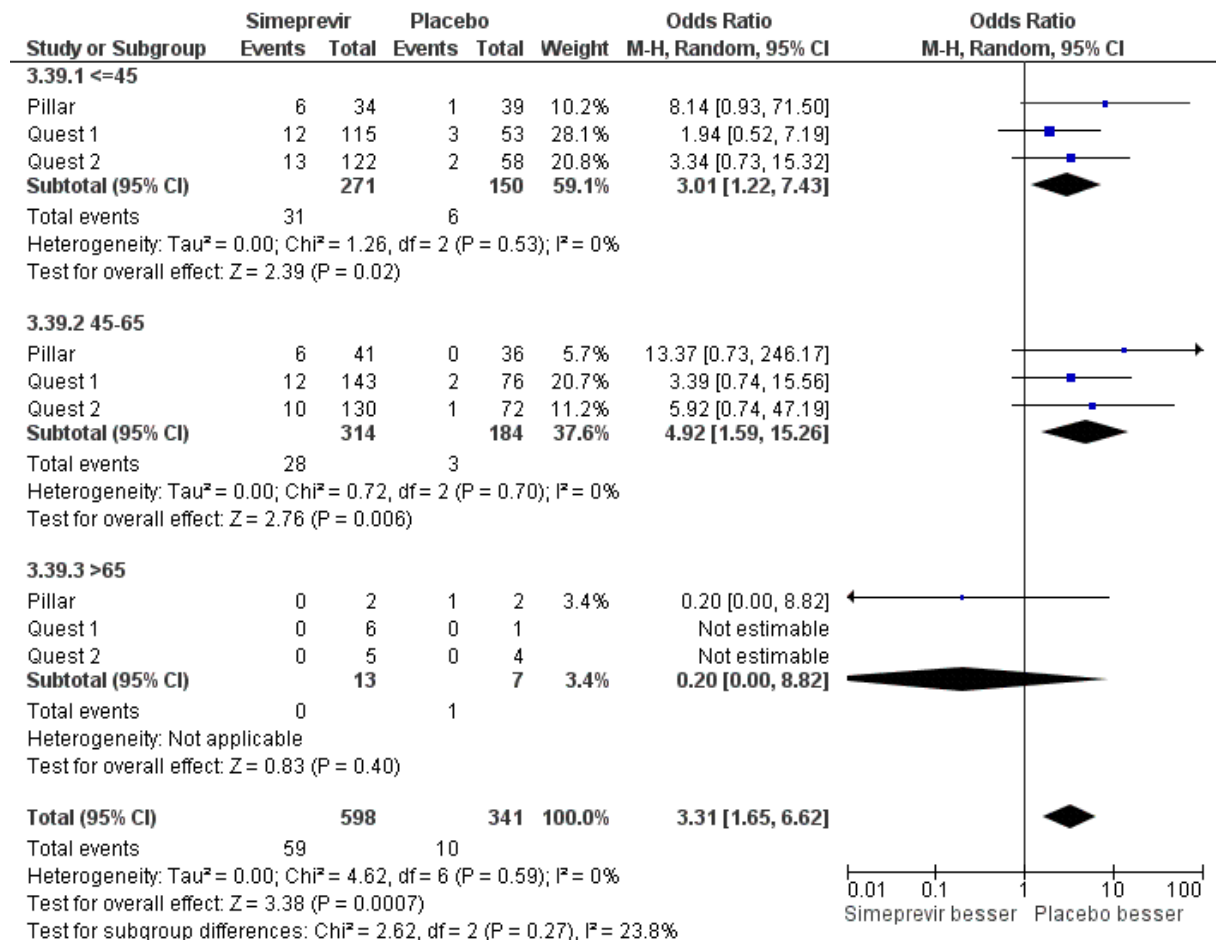


Abbildung 184: Meta-Analyse erhöhte Bilirubinwerte aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Alter; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-136: Ergebnisse für Erhöhte Bilirubinwerte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Geschlecht

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsern*					
PROMISE					
männlich:					
Simeprevir	179	13 (7,3)	14 (7,8)	1,98 [0,55;	2,15 [0,60;
Placebo	79	3 (3,8)	3 (3,8)	7,17]	7,70]
weiblich:					
Simeprevir	81	2 (2,5)	2 (2,5)	3,43 [0,16;	3,43 [0,16;
Placebo	54	0 (0,0)	0 (0,0)	72,80]	72,80]
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
männlich:					
Simeprevir	243	20 (8,2)	20 (8,2)	0,82 [0,43;	0,74 [0,40; 1,39]
Telaprevir	223	22 (9,9)	24 (10,8)	1,55]	
weiblich:					
Simeprevir	136	10 (7,4)	10 (7,4)	2,05 [0,73;	1,75 [0,65; 4,72]
Telaprevir	161	6 (3,7)	7 (4,3)	5,80]	
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
männlich:					
Simeprevir	43	8 (18,6)	8 (18,6)	4,23 [0,84;	4,23 [0,84;
Placebo	39	2 (5,1)	2 (5,1)	21,30]	21,30]
weiblich:					
Simeprevir	34	4 (11,8)	4 (11,8)	11,36 [0,59;	11,36 [0,59;
Placebo	38	0 (0,0)	0 (0,0)	219,26]	219,26]
QUEST-1					
männlich:					
Simeprevir	148	19 (12,8)	19 (12,8)	3,49	2,58 [0,84;
Placebo	74	3 (4,1)	4 (5,4)	[1,00;12,19]	7,87]
weiblich:					
Simeprevir	116	5 (4,3)	5 (4,3)	1,22 [0,23;	1,22 [0,23;
Placebo	56	2 (3,6)	2 (3,6)	6,47]	6,47]

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
QUEST-2					
männlich:					
Simeprevir	140	15 (10,7)	15 (10,7)	4,50 [1,00;	4,50 [1,00;
Placebo	77	2 (2,6)	2 (2,6)	20,23]	20,23]
weiblich:					
Simeprevir	117	8 (6,8)	9 (7,7)	4,11 [0,50;	4,67 [0,58;
Placebo	57	1 (1,8)	1 (1,8)	33,69]	37,77]
*Interaktionstests: p=0,75 nach 12 Wochen / p=0,78 nach der Behandlungsphase °Interaktionstests: p=0,14 / p=0,15					

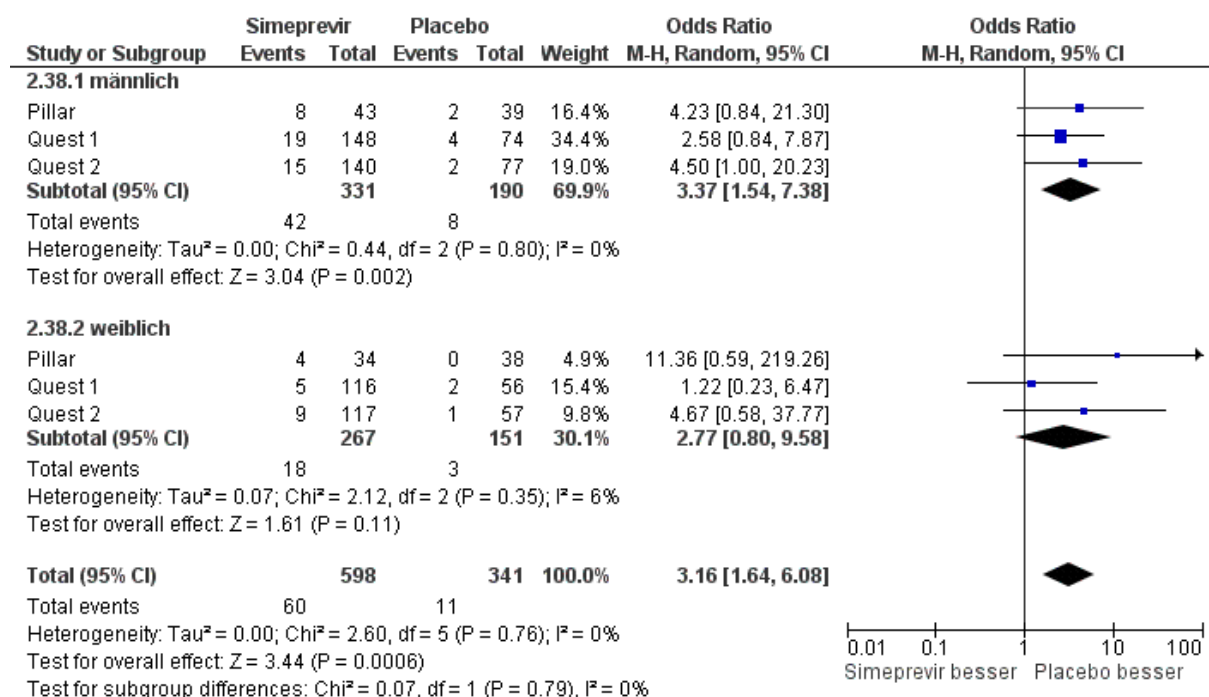


Abbildung 185: Meta-Analyse Erhöhte Bilirubinwerte aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Geschlecht, Simeprevir versus Placebo

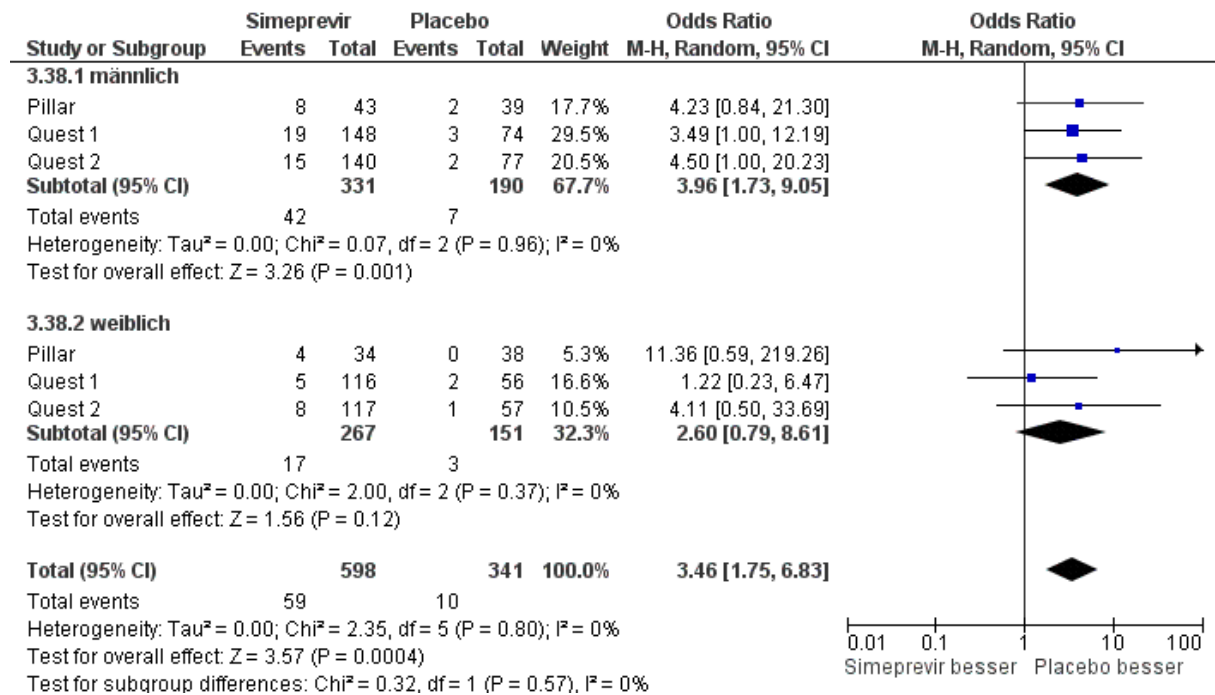


Abbildung 186: Meta-Analyse Erhöhte Bilirubinwerte aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Geschlecht, Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-137: Ergebnisse für erhöhte Bilirubinwerte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Metavir Score

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsen*					
PROMISE					
F0-F2:					
Simeprevir	167	8 (4,8)	8 (4,8)	1,59 [0,41;	1,59 [0,41;
Placebo	98	3 (3,1)	3 (3,1)	6,15]	6,15]
F3-F4:					
Simeprevir	83	7 (8,4)	8 (9,6)	6,76 [0,38;	7,77 [0,44;
Placebo	34	0 (0,0)	0 (0,0)	121,82]	138,45]
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
F0-F2:					
Simeprevir	173	12 (6,9)	12 (6,9)	0,98 [0,43;	0,98 [0,43; 2,21]
Telaprevir	184	13 (7,1)	13 (7,1)	2,21]	
F3-F4:					
Simeprevir	138	12 (8,7)	12 (8,7)	1,67 [0,66;	1,08 [0,47; 2,49]
Telaprevir	148	8 (5,4)	12 (8,7)	4,21]	
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
F0-F2:					
Simeprevir	70	11 (15,7)	11 (15,7)	6,34 [1,35;	6,34 [1,35;
Placebo	70	2 (2,9)	2 (2,9)	29,76]	29,76]
F3-F4:					
Simeprevir	7	1 (14,3)	1 (14,3)	3,46 [0,12;	3,46 [0,12;
Placebo	7	0 (0,0)	0 (0,0)	100,51]	100,51]
QUEST-1					
F0-F2:					
Simeprevir	182	14 (7,7)	14 (7,7)	2,42 [0,68;	1,79 [0,57;
Placebo	90	3 (3,3)	4 (4,4)	8,64]	5,61]
F3-F4:					
Simeprevir	76	9 (11,8)	9 (11,8)	2,55 [0,52;	2,55 [0,52;
Placebo	40	2 (5,0)	2 (5,0)	12,43]	12,43]

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
QUEST-2					
F0-F2:					
Simeprevir	195	14 (7,2)	15 (7,7)	3,87 [0,86;	4,17 [0,93;
Placebo	102	2 (2,0)	2 (2,0)	17,36]	18,59]
F3-F4:					
Simeprevir	53	5 (9,4)	5 (9,4)	3,23 [0,36;	3,23 [0,36;
Placebo	32	1 (3,1)	1 (3,1)	28,97]	28,97]
*Interaktionstests: p=0,37 nach 12 Wochen / p=0,33 nach der Behandlungsphase °Interaktionstests: p=0,40 / p=0,87					

:

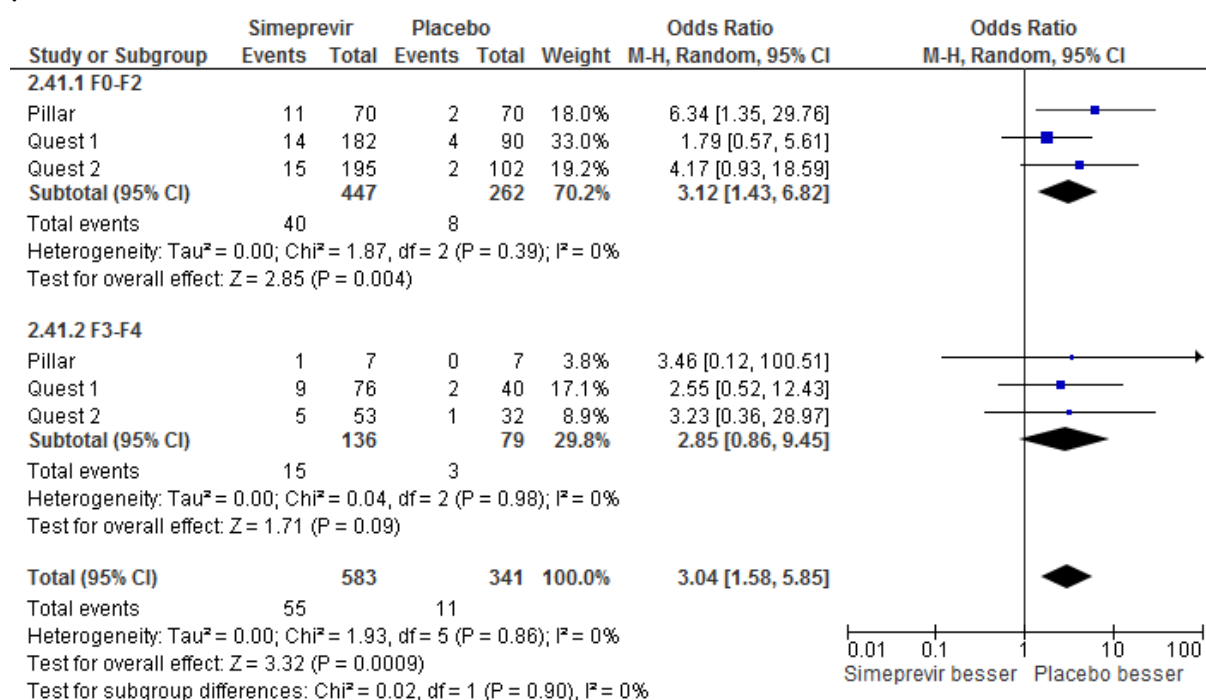


Abbildung 187: Meta-Analyse erhöhte Bilirubinwerte aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Metavir Score; Simeprevir versus Placebo

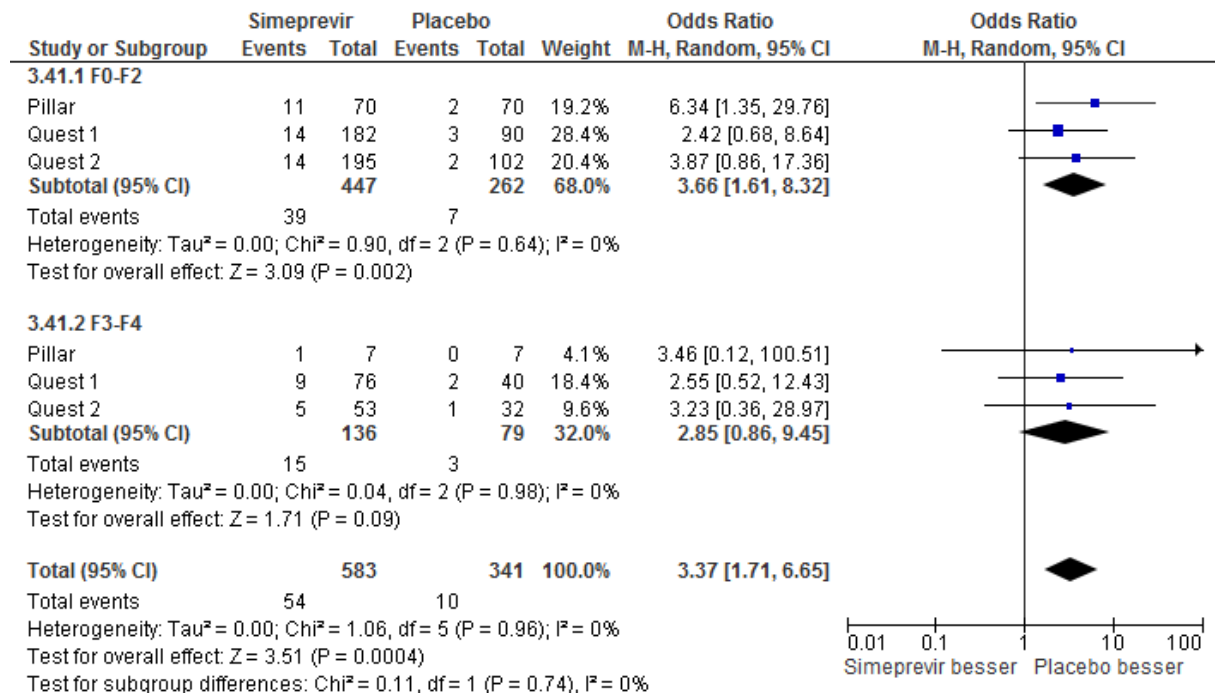


Abbildung 188: Meta-Analyse erhöhte Bilirubinwerte aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Metavir Score; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-138: Ergebnisse für erhöhte Bilirubinwerte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Viruslast

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsern*					
PROMISE					
≤800.000					
Simeprevir	41	3 (7,3)	3 (7,3)	0,83 [0,13; 5,36]	0,83 [0,13; 5,36]
Placebo	23	2 (8,7)	2 (8,7)		
>800.000					
Simeprevir	219	12 (5,5)	13 (5,9)	6,32 [0,81; 49,24]	6,88 [0,89; 53,28]
Placebo	110	1 (0,9)	1 (0,9)		
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
≤800.000					
Simeprevir	44	5 (11,4)	5 (11,4)	1,47 [0,37; 5,87]	1,15 [0,31; 4,28]
Telaprevir	50	4 (8,0)	5 (10,0)		
>800.000					
Simeprevir	335	25 (7,5)	25 (7,5)	1,04 [0,58; 1,86]	0,96 [0,54; 1,69]
Telaprevir	334	24 (7,2)	26 (7,8)		
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
≤800.000					
Simeprevir	8	1 (12,5)	1 (12,5)	1,86 [0,10; 34,44]	1,86 [0,10; 34,44]
Placebo	14	1 (7,1)	1 (7,1)		
>800.000					
Simeprevir	69	11 (15,9)	11 (15,9)	11,76 [1,47; 93,95]	11,76 [1,47; 93,95]
Placebo	63	1 (1,6)	1 (1,6)		
QUEST-1					
≤800.000					
Simeprevir	46	5 (10,9)	5 (10,9)	9,14 [0,49; 171,27]	4,02 [0,45; 36,15]
Placebo	34	0 (0,0)	1 (2,9)		
>800.000					
Simeprevir	218	19 (8,7)	19 (8,7)	1,74 [0,63; 4,80]	1,74 [0,63; 4,80]
Placebo	96	5 (5,2)	5 (5,2)		

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
QUEST-2					
≤800.000					
Simeprevir	58	5 (8,6)	6 (10,3)	3,30 [0,37; 29,48]	4,04 [0,47; 35,02]
Placebo	36	1 (2,8)	1 (2,8)		
>800.000					
Simeprevir	199	18 (9,0)	18 (9,0)	4,77 [1,08; 21,00]	4,77 [1,08; 21,00]
Placebo	98	2 (2,0)	2 (2,0)		
*Interaktionstests: p=0,15 nach 12 Wochen / p=0,13 nach der Behandlungsphase °Interaktionstests: p=0,65 /p=0,80					

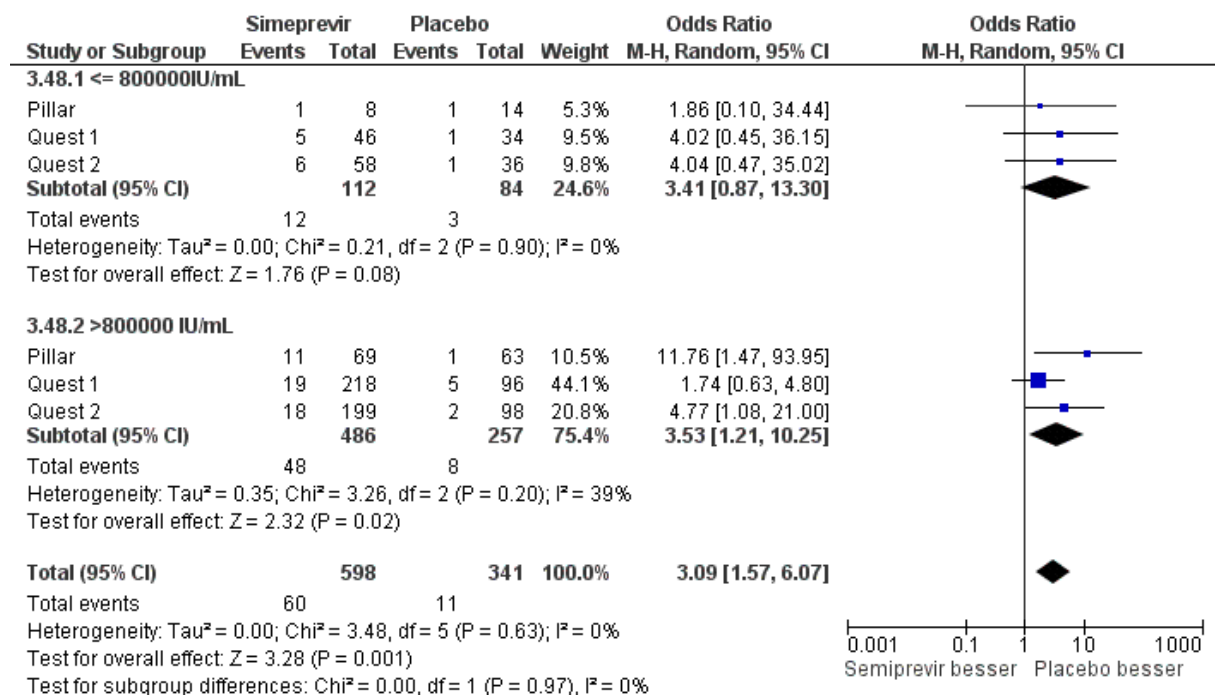


Abbildung 189: Meta-Analyse erhöhte Bilirubinwerte aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Metavir Score; Simeprevir versus Placebo

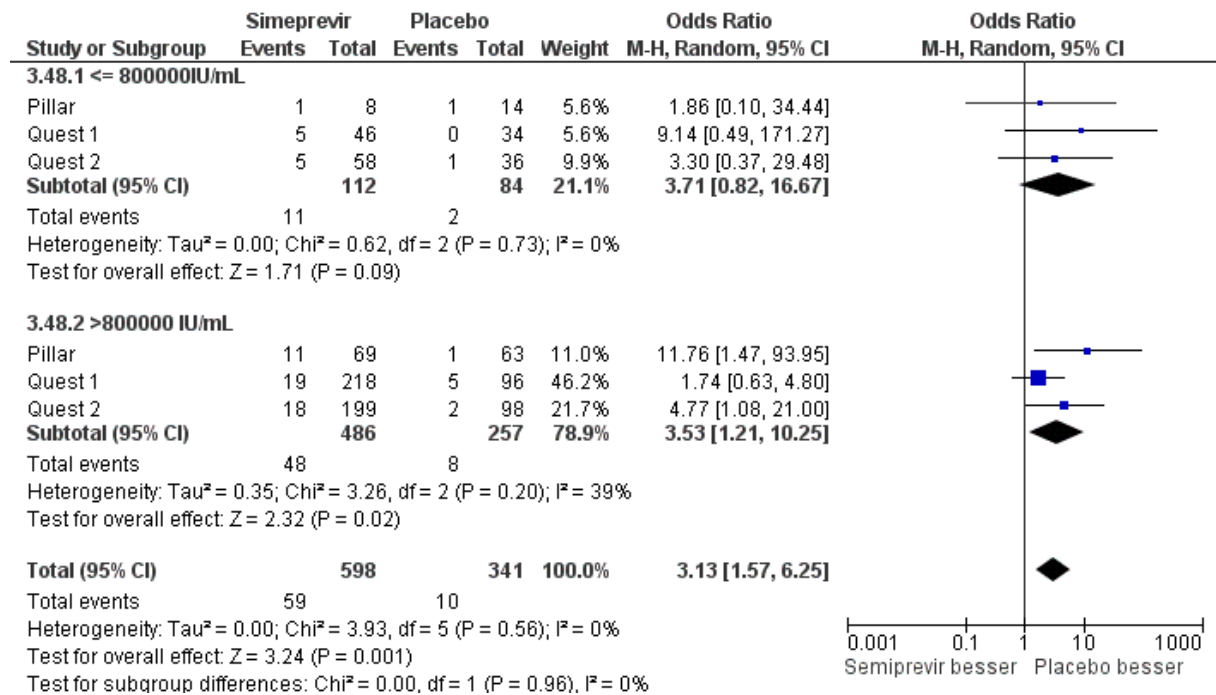


Abbildung 190: Meta-Analyse erhöhte Bilirubinwerte aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Viruslast; Simeprevir

Tabelle 4-139: Ergebnisse für Erhöhte Bilirubinwerte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Genotyp

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsern*					
PROMISE					
Genotyp 1a:					
Simeprevir	111	6 (5,4)	7 (6,3)	6,72 [0,37;	7,82 [0,44;
Placebo	54	0 (0,0)	0 (0,0)	121,44]	139,55]
Genotyp 1b:					
Simeprevir	149	9 (6,0)	9 (6,0)	1,63 [0,43;	1,63 [0,43;
Placebo	79	3 (3,8)	3 (3,8)	6,20]	6,20]
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
Genotyp 1a:					
Simeprevir	164	10 (6,1)	10 (6,1)	0,70 [0,30,	0,65 [0,28,
Telaprevir	164	14 (8,5)	15 (9,1)	1,61]	1,48]
Genotyp 1b:					
Simeprevir	215	20 (9,3)	20 (9,3)	1,51 [0,74,	1,31 [0,66,
Telaprevir	220	14 (6,4)	16 (7,3)	3,07]	2,60]
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
Genotyp 1a:					
Simeprevir	37	4 (10,8)	4 (10,8)	8,19 [0,42;	8,19 [0,42;
Placebo	30	0 (0,0)	0 (0,0)	158,55]	158,55]
Genotyp 1b:					
Simeprevir	38	8 (21,1)	8 (21,1)	6,00 [1,19;	6,00 [1,19;
Placebo	47	2 (4,3)	2 (4,3)	30,22]	30,22]
QUEST-1					
Genotyp 1a:					
Simeprevir	147	13 (8,8)	13 (8,8)	7,08 [0,91;	3,49 [0,77;
Placebo	74	1 (1,4)	2 (2,7)	55,22]	15,90]
Genotyp 1b:					
Simeprevir	117	11 (9,4)	11 (9,4)	1,35 [0,41;	1,35 [0,41;
Placebo	56	4 (7,1)	4 (7,1)	4,44]	4,44]
QUEST-2					
Genotyp 1a:					
Simeprevir	107	7 (6,5)	7 (6,5)	8,58 [0,48;	8,58 [0,48;
Placebo	57	0 (0,0)	0 (0,0)	153,04]	153,04]

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Genotyp 1b: Simeprevir Placebo	150 77	16 (10,7) 3 (3,9)	17 (11,3) 3 (3,9)	2,95 [0,83; 10,44]	3,15 [0,89; 11,11]
*Interaktionstests: p=0,38 nach 12 Wochen / p=0,33 nach der Behandlungsphase °Interaktionstests: p=0,17 / p=0,20					

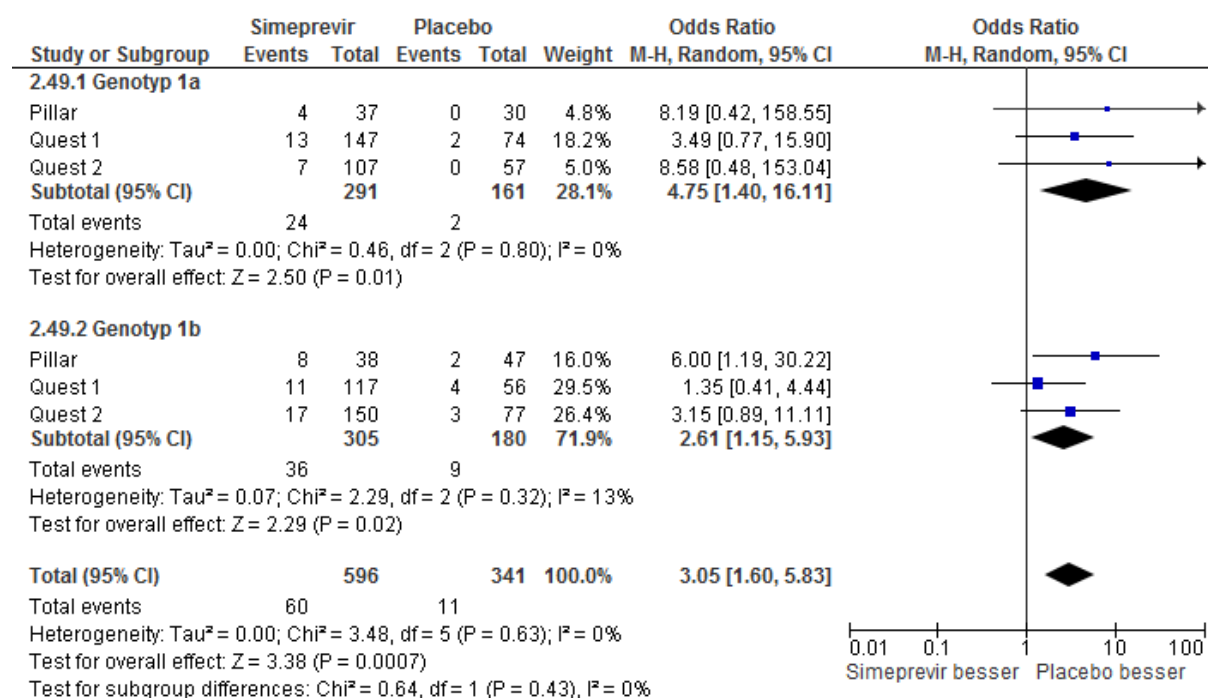


Abbildung 191: Meta-Analyse Erhöhte Bilirubinwerte aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Genotyp, Simeprevir versus Placebo

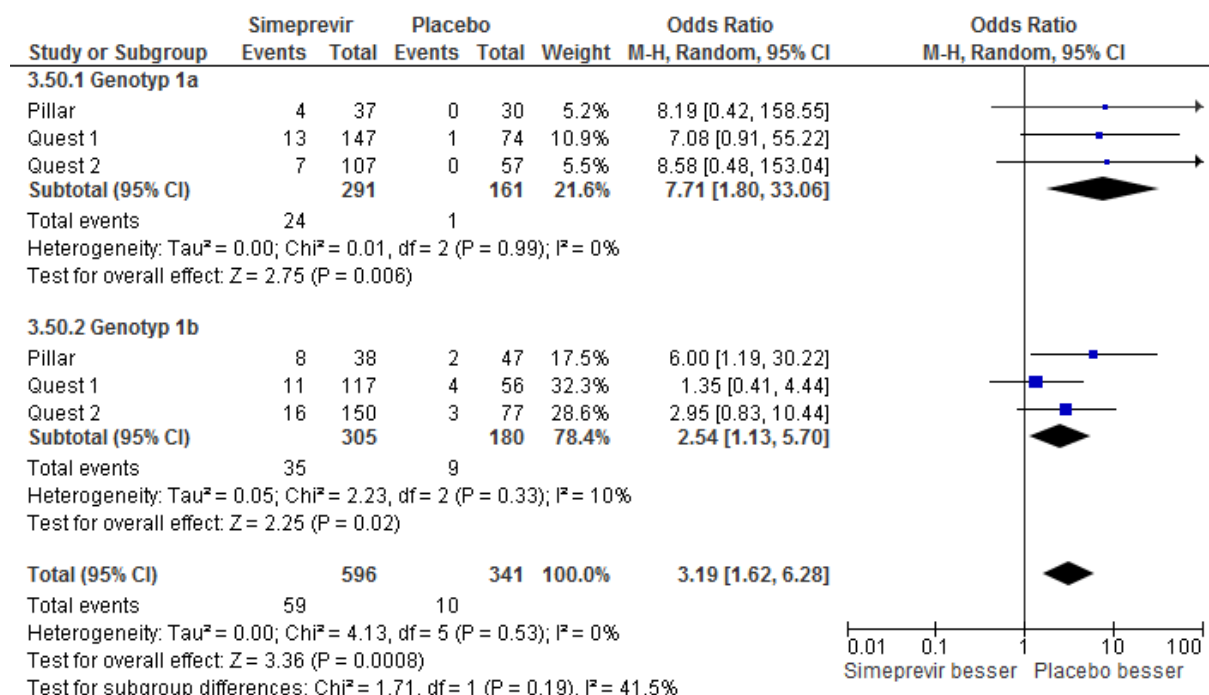


Abbildung 192: Meta-Analyse Erhöhte Bilirubinwerte aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Genotyp, Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-140: Ergebnisse für Erhöhte Bilirubinwerte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Q80K

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsern*					
PROMISE					
Q80K:					
Simeprevir	31	3 (9,7)	4 (12,9)	5,04 [0,25;	6,71 [0,34;
Placebo	20	0 (0,0)	0 (0,0)	102,87]	131,72]
Kein Q80K:					
Simeprevir	226	12 (5,3)	12 (5,3)	2,06 [0,57;	2,06 [0,57;
Placebo	113	3 (2,7)	3 (2,7)	7,44]	7,44]

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
Q80K:					
Simeprevir	38	2 (5,3)	2 (5,3)	1,50 [0,13;	1,50 [0,13; 17,41]
Telaprevir	28	1 (3,6)	1 (3,6)	17,41]	
Kein Q80K:					
Simeprevir	335	28 (8,4)	28 (8,4)	1,09 [0,63;	0,97 [0,57; 1,67]
Telaprevir	350	27 (7,7)	30 (8,6)	1,89]	
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
Q80K:					
Simeprevir	6	3 (50,0)	3 (50,0)	15,00 [0,60;	15,00 [0,60;
Placebo	7	0 (0,0)	0 (0,0)	376,70]	376,70]
Kein Q80K:					
Simeprevir	71	9 (12,7)	9 (12,7)	4,86 [1,01;	4,86 [1,01;
Placebo	69	2 (2,9)	2 (2,9)	23,39]	23,39]
QUEST-1					
Q80K:					
Simeprevir	61	7 (11,5)	7 (11,5)	3,76 [0,44;	1,81 [0,35;
Placebo	30	1 (3,3)	2 (6,7)	32,06]	9,32]
Kein Q80K:					
Simeprevir	201	16 (8,0)	16 (8,0)	2,05 [0,67;	2,05 [0,67;
Placebo	99	4 (4,0)	4 (4,0)	6,32]	6,32]
QUEST-2					
Q80K:					
Simeprevir	26	0 (0,0)	0 (0,0)	nicht	nicht
Placebo	14	0 (0,0)	0 (0,0)	berechenbar	berechenbar
Kein Q80K:					
Simeprevir	229	23 (10,0)	24 (10,5)	4,21 [1,24;	4,41 [1,30;
Placebo	116	3 (2,6)	3 (2,6)	14,31]	14,97]
*Interaktionstests: p=0,59 nach 12 Wochen / p=0,47 nach der Behandlungsphase °Interaktionstests: p=0,80 / p=0,74					

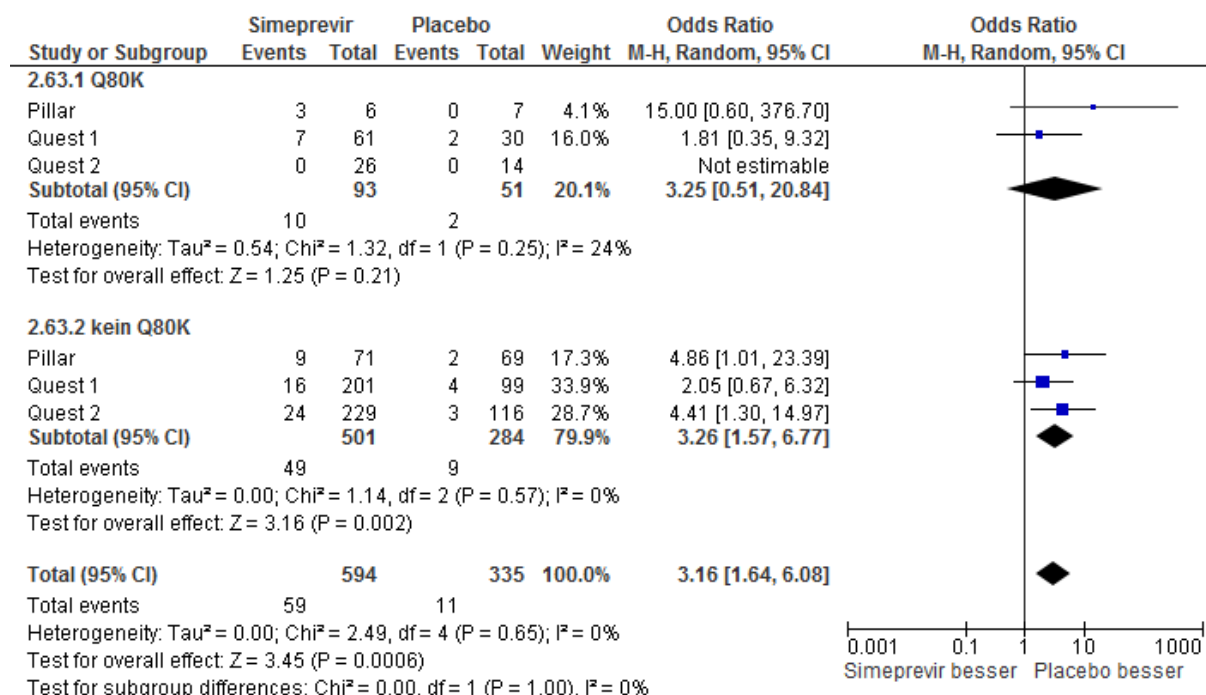


Abbildung 193: Meta-Analyse Erhöhte Bilirubinwerte aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Q80K, Simeprevir versus Placebo

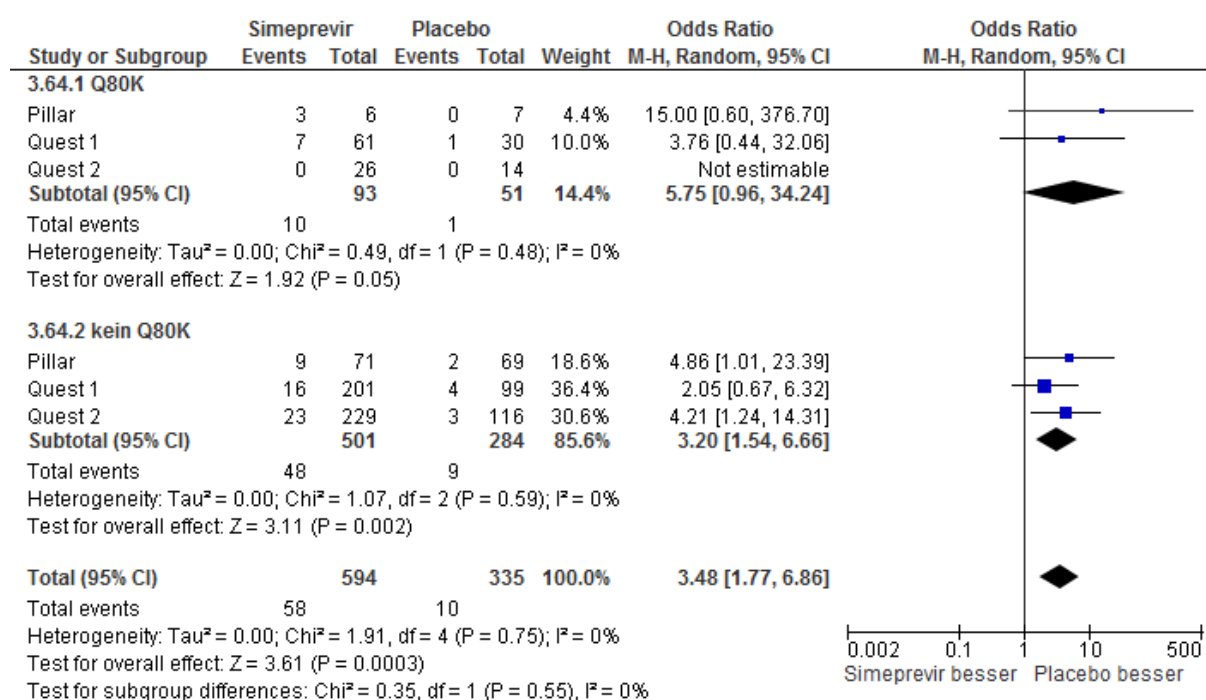


Abbildung 194: Meta-Analyse Erhöhte Bilirubinwerte aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Q80K, Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-141: Ergebnisse für Erhöhte Bilirubinwerte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und während der Behandlungsphase) stratifiziert nach Ländern

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo** N / n (%)		OR [95 %-KI]
Studie mit Relapsen					
PROMISE*					
Australien 12 Wochen Behandlungsphase	9	1 (11,1)	7	0 (0,0)	2,65 [0,09; 75,29]
	9	1 (11,1)	7	0 (0,0)	2,65 [0,09; 75,29]
Österreich	12	0 (0,0)	8	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	12	0 (0,0)	8	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Belgien	14	2 (14,3)	3	0 (0,0)	1,40 [0,05; 36,45]
	14	2 (14,3)	3	0 (0,0)	1,40 [0,05; 36,45]
Kanada	6	0 (0,0)	8	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	6	0 (0,0)	8	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Deutschland	25	2 (8,0)	16	0 (0,0)	3,51 [0,16; 78,00]
	25	2 (8,0)	16	0 (0,0)	3,51 [0,16; 78,00]
Spanien	14	1 (7,1)	8	0 (0,0)	1,89 [0,07; 51,92]
	14	1 (7,1)	8	0 (0,0)	1,89 [0,07; 51,92]1
Frankreich	26	1 (3,8)	6	0 (0,0)	0,76 [0,03; 21,03]
	26	1 (3,8)	6	0 (0,0)	0,76 [0,03; 21,03]
Großbritannien	18	1 (5,6)	10	0 (0,0)	1,80 [0,07; 48,36]
	18	1 (5,6)	10	0 (0,0)	1,80 [0,07; 48,36]
Italien	13	0 (0,0)	6	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	13	0 (0,0)	6	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Neuseeland	14	0 (0,0)	3	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	14	0 (0,0)	3	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Polen	41	1 (2,4)	18	1 (5,6)	0,42 [0,03; 7,20]
	41	1 (2,4)	18	1 (5,6)	0,42 [0,03; 7,20]
Puerto Rico	1	0 (0,0)	-	-	Nicht berechenbar
	1	0 (0,0)	-	-	Nicht berechenbar
Russland	21	2 (9,5)	15	2 (13,3)	0,68 [0,09; 5,49]
	21	2 (9,5)	15	2 (13,3)	0,68 [0,09; 5,49]
USA	46	4 (8,7)	25	0 (0,0)	5,40 [0,28; 104,49]
	46	5 (10,9)	25	0 (0,0)	6,76 [0,36; 127,44]
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
Argentinien 12 Wochen Behandlungsphase	16	0 (0,0)	8	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	16	0 (0,0)	8	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Australien	6	0 (0,0)	9	1 (11,1)	0,44 [0,02; 12,54]
	6	0 (0,0)	9	1 (11,1)	0,44 [0,02; 12,54]

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo** N / n (%)		OR [95%-KI]
Österreich	8	0 (0,0)	9	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	8	0 (0,0)	9	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Belgien	5	1 (20,0)	4	1 (25,0)	0,75 [0,03; 17,51]
	5	1 (20,0)	4	1 (25,0)	0,75 [0,03; 17,51]4
Bulgarien	16	9 (56,3)	16	6 (37,5)	2,14 [0,52; 8,81]
	16	9 (56,3)	16	7 (43,8)	1,65 [0,41; 6,68]
Brasilien	20	0 (0,0)	26	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	20	0 (0,0)	26	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Kanada	7	0 (0,0)	9	1 (11,1)	0,38 [0,01; 10,74]
	7	0 (0,0)	9	1 (11,1)	0,38 [0,01; 10,74]
Schweiz	5	1 (20,0)	2	0 (0,0)	1,67 [0,05; 58,28]
	5	1 (20,0)	2	0 (0,0)	1,67 [0,05; 58,28]
Tschechien	14	0 (0,0)	25	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	14	0 (0,0)	25	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Deutschland	20	1 (5,0)	16	1 (6,3)	0,79 [0,05; 13,69]
	20	1 (5,0)	16	1 (6,3)	0,79 [0,05; 13,69]
Dänemark	2	0 (0,0)	-	-	Nicht berechenbar
	2	0 (0,0)	-	-	Nicht berechenbar
Spanien	23	0 (0,0)	17	2 (11,8)	0,13 [0,01; 2,94]
	23	0 (0,0)	17	2 (11,8)	0,13 [0,01; 2,94]
Frankreich	5	1 (20,0)	10	0 (0,0)	7,00 [0,24; 206,78]
	5	1 (20,0)	10	0 (0,0)	7,00 [0,24; 206,78]
Großbritannien	8	0 (0,0)	13	3 (23,1)	0,18 [0,01; 3,91]
	8	0 (0,0)	13	3 (23,1)	0,18 [0,01; 3,91]
Griechenland	6	1 (16,7)	9	2 (22,2)	0,70 [0,05; 10,01]
	6	1 (16,7)	9	2 (22,2)	0,70 [0,05; 10,01]
Ungarn	15	3 (20,0)	14	0 (0,0)	8,12 [0,38; 172,87]
	15	3 (20,0)	14	0 (0,0)	8,12 [0,38; 172,87]
Israel	14	1 (7,1)	13	0 (0,0)	3,00 [0,11; 80,39]
	14	1 (7,1)	13	1 (7,4)	0,92 [0,05; 16,46]
Italien	25	2 (8,0)	24	0 (0,0)	5,21 [0,24; 114,41]
	25	2 (8,0)	24	1 (4,2)	3,14 [0,30; 32,48]
Norwegen	5	0 (0,0)	5	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	5	0 (0,0)	5	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Polen	46	3 (6,5)	45	2 (4,4)	1,50 [0,24; 9,43]
	46	3 (6,5)	45	2 (4,4)	1,50 [0,24; 9,43]
Portugal	10	0 (0,0)	9	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	10	0 (0,0)	9	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Rumänien	39	1 (2,6)	43	3 (7,0)	0,35 [0,03; 3,52]
	39	1 (2,6)	43	3 (7,0)	0,35 [0,03; 3,52]
Schweden	15	2 (13,3)	11	2 (18,2)	0,69 [0,08; 5,86]
	15	2 (13,3)	11	2 (18,2)	0,69 [0,08; 5,86]

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo** N / n (%)		OR [95%-KI]
USA	49	4 (8,2)	47	4 (8,5)	0,96 [0,22; 4,06]
	49	4 (8,2)	47	4 (8,5)	0,96 [0,22; 4,06]
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
Australien					
12 Wochen	6	0 (0,0)	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Behandlungsphase	6	0 (0,0)	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Österreich	3	0 (0,0)	7	1 (14,3)	0,62 [0,02; 19,58]
	3	0 (0,0)	7	1 (14,3)	0,62 [0,02; 19,58]
Belgien	7	2 (28,6)	5	0 (0,0)	5,00 [0,19; 130,02]
	7	2 (28,6)	5	0 (0,0)	5,00 [0,19; 130,02]
Kanada	4	1 (25,0)	7	0 (0,0)	6,43 [0,21; 201,07]
	4	1 (25,0)	7	0 (0,0)	6,43 [0,21; 201,07]
Deutschland	10	1 (10,0)	14	0 (0,0)	4,58 [0,17; 124,58]
	10	1 (10,0)	14	0 (0,0)	4,58 [0,17; 124,58]
Dänemark	-	-	1	0 (0,0)	Nicht berechenbar
			1	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Spanien	4	1 (25,0)	5	0 (0,0)	4,71 [0,15; 151,48]
	4	1 (25,0)	5	0 (0,0)	4,71 [0,15; 151,48]
Frankreich	10	0 (0,0)	7	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	10	0 (0,0)	7	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Norwegen	4	1 (25,0)	3	0 (0,0)	3,00 [0,09; 102,05]
	4	1 (25,0)	3	0 (0,0)	3,00 [0,09; 102,05]
Neuseeland	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	1	0 (0,0)	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Polen	8	1 (12,5)	9	0 (0,0)	3,80 [0,13; 107,31]
	8	1 (12,5)	9	0 (0,0)	3,80 [0,13; 107,31]
Russland	10	3 (30,0)	7	1 (14,3)	2,57 [0,21; 31,71]
	10	3 (30,0)	7	1 (14,3)	2,57 [0,21; 31,71]
USA	10	2 (20,0)	8	0 (0,0)	5,00 [0,21; 120,44]
	10	2 (20,0)	8	0 (0,0)	5,00 [0,21; 120,44]
QUEST 1					
Australien					
12 Wochen	21	0 (0,0)	14	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Behandlungsphase	21	0 (0,0)	14	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Kanada	19	1 (5,3)	12	0 (0,0)	2,03 [0,08; 53,87]
	19	1 (5,3)	12	1 (8,3)	0,61 [0,03; 10,79]
Deutschland	8	0 (0,0)	3	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	8	0 (0,0)	3	0 (0,0)	Nicht berechenbar

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo** N / n (%)		OR [95%-KI]
Spanien	5	0 (0,0)	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	5	0 (0,0)	2	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Großbritannien	32	3 (9,4)	9	0 (0,0)	2,25 [0,11; 47,70]
	32	3 (9,4)	9	0 (0,0)	2,25 [0,11; 47,70]
Italien	8	1 (12,5)	5	0 (0,0)	2,20 [0,07; 64,90]
	8	1 (12,5)	5	0 (0,0)	2,20 [0,07; 64,90]
Mexiko	13	1 (7,7)	8	0 (0,0)	2,04 [0,07; 56,26]
	13	1 (7,7)	8	0 (0,0)	2,04 [0,07; 56,26]
Neuseeland	15	0 (0,0)	3	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	15	0 (0,0)	3	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Puerto Rico	2	1 (50,0)	2	0 (0,0)	5,00 [0,11; 220,62]
	2	1 (50,0)	2	0 (0,0)	5,00 [0,11; 220,62]
Rumänien	7	1 (14,3)	3	0 (0,0)	1,62 [0,05; 51,11]
	7	1 (14,3)	3	0 (0,0)	1,62 [0,05; 51,11]
Russland	36	8 (22,2)	17	3 (17,6)	1,33 [0,31; 5,82]
	36	8 (22,2)	17	3 (17,6)	1,33 [0,31; 5,82]
Ukraine	18	2 (11,1)	13	1 (7,7)	1,50 [0,12; 18,54]
	18	2 (11,1)	13	1 (7,7)	1,50 [0,12; 18,54]
USA	80	6 (7,5)	39	1 (2,6)	3,08 [0,36; 26,53]
	80	6 (7,5)	39	1 (2,6)	3,08 [0,36; 26,53]
QUEST 2					
Argentinien	17	0 (0,0)	6	0 (0,0)	Nicht berechenbar
12 Wochen	17	0 (0,0)	6	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Behandlungsphase					
Österreich	13	0 (0,0)	9	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	13	0 (0,0)	9	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Belgien	20	7 (35,0)	7	0 (0,0)	8,33 [0,42; 167,15]
	20	7 (35,0)	7	0 (0,0)	8,33 [0,42; 167,15]
Bulgarien	10	4 (40,0)	7	1 (14,3)	4,00 [0,34; 47,11]
	10	4 (40,0)	7	1 (14,3)	4,00 [0,34; 47,11]
Brasilien	24	1 (4,2)	13	1 (7,7)	0,52 [0,03; 9,10]
	24	1 (4,2)	13	1 (7,7)	0,52 [0,03; 9,10]
Deutschland	26	0 (0,0)	18	1 (5,6)	0,22 [0,01; 5,72]
	26	0 (0,0)	18	1 (5,6)	0,22 [0,01; 5,72]
Spanien	8	0 (0,0)	8	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	8	1 (12,5)	8	0 (0,0)	0,29 [0,01; 8,37]
Frankreich	18	0 (0,0)	7	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	18	0 (0,0)	7	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Niederlande	4	0 (0,0)	3	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	4	0 (0,0)	3	0 (0,0)	Nicht berechenbar

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo** N / n (%)		OR [95%-KI]
Polen	45	5 (11,1)	20	0 (0,0)	5,57 [0,29; 105,68]
	45	5 (11,1)	20	0 (0,0)	5,57 [0,29; 105,68]
Portugal	9	0 (0,0)	8	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	9	0 (0,0)	8	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Slowakei	4	2 (50,0)	1	0 (0,0)	3,00 [0,08; 115,34]
	4	2 (50,0)	1	0 (0,0)	3,00 [0,08; 115,34]
Türkei	5	1 (20,0)	2	0 (0,0)	1,67 [0,05; 58,28]
	5	1 (20,0)	2	0 (0,0)	1,67 [0,05; 58,28]
USA	54	3 (5,6)	25	0 (0,0)	3,47 [0,17; 69,68]
	54	3 (5,6)	25	0 (0,0)	3,47 [0,17; 69,68]
* p-Wert des Interaktionstests p=0,96 nach 12 Wochen/0,94 nach Behandlungsphase °Interaktionstest: p=0,85 / p=0,91 **Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa					

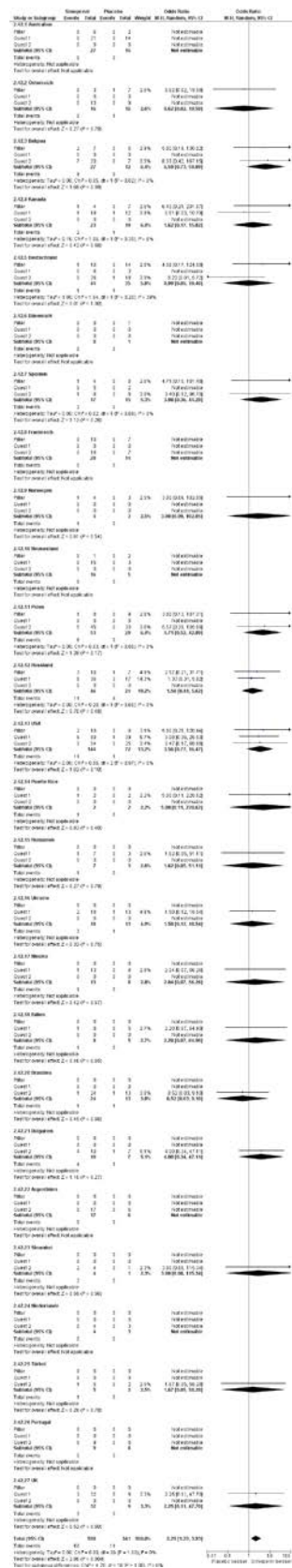


Abbildung 195: Meta-Analyse Erhöhte Bilirubinwerte aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Ländern, Simeprevir versus Placebo

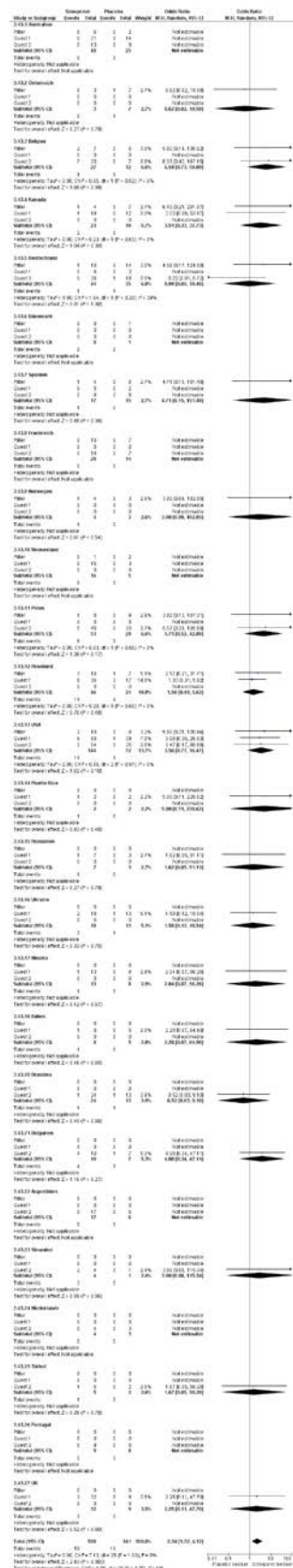


Abbildung 196: Meta-Analyse Erhöhte Bilirubinwerte aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Ländern, Simeprevir versus Placebo

Tabellen und Forest-Plots für kutane Reaktionen:

Tabelle 4-142: Ergebnisse für kutane Reaktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Alter

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsern*					
PROMISE					
Alter ≤ 45 Jahre:					
Simeprevir	78	15 (19,2)	18 (23,1)	1,43 [0,47; 4,30]	1,45 [0,52; 4,04]
Placebo	35	5 (14,3)	6 (17,1)		
Alter 45-65 Jahre:					
Simeprevir	172	32 (18,6)	40 (23,3)	1,32 [0,67; 2,62]	0,95 [0,53; 1,71]
Placebo	95	14 (14,7)	23 (24,2)		
Alter > 65 Jahre:					
Simeprevir	10	1 (10,0)	2 (20,0)	1,11 [0,04; 34,03]	0,50 [0,03; 8,71]
Placebo	3	0 (0,0)	1 (33,3)		
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
Alter ≤45 Jahre:					
Simeprevir	119	24 (20,2)	28 (23,5)	0,68 [0,37, 1,24]	0,69 [0,39, 1,24]
Telaprevir	114	31 (27,2)	35 (30,7)		
Alter 45-65 Jahre:					
Simeprevir	252	57 (22,6)	65 (25,8)	0,63 [0,42, 0,93]	0,63 [0,43, 0,92]
Telaprevir	255	81 (31,8)	91 (35,7)		
Alter >65 Jahre:					
Simeprevir	8	0	2 (25,0)	0,07 [0,00, 1,36]	0,38 [0,06, 2,53]
Telaprevir	15	7 (46,7)	7 (46,7)		
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
Alter ≤ 45 Jahre:					
Simeprevir	34	8 (23,5)	8 (23,5)	1,19 [0,39; 3,62]	0,89 [0,31; 2,60]
Placebo	39	8 (20,5)	10 (25,6)		
Alter 45-65 Jahre:					
Simeprevir	41	13 (31,7)	14 (34,1)	1,21 [0,45; 3,22]	1,04 [0,40; 2,67]
Placebo	36	10 (27,8)	12 (33,3)		
Alter > 65 Jahre:					
Simeprevir	2	2 (100,0)	2 (100,0)	25,00 [0,34; 1831,59]	5,00 [0,11; 220,62]
Placebo	2	0 (0,0)	1 (50,0)		

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
QUEST-1					
Alter ≤ 45 Jahre:					
Simeprevir	115	22 (19,1)	26 (22,6)	0,90 [0,40; 2,03]	1,00 [0,46; 2,17]
Placebo	53	11 (20,8)	12 (22,6)		
Alter 45-65 Jahre:					
Simeprevir	143	48 (33,6)	60 (42,0)	1,24 [0,68; 2,27]	1,11 [0,63; 1,95]
Placebo	76	22 (28,9)	30 (39,5)		
Alter > 65 Jahre:					
Simeprevir	6	2 (33,3)	4 (66,7)	1,67 [0,05; 58,28]	5,40 [0,15; 188,83]
Placebo	1	0 (0)	0 (0)		
QUEST-2					
Alter ≤ 45 Jahre:					
Simeprevir	122	28 (23,0)	31 (25,4)	4,02 [1,34; 12,08]	1,85 [0,82; 4,21]
Placebo	58	4 (6,9)	9 (15,5)		
Alter 45-65 Jahre:					
Simeprevir	130	32 (24,6)	37 (28,5)	1,81 [0,85; 3,86]	1,19 [0,62; 2,30]
Placebo	72	11 (15,3)	18 (25,0)		
Alter > 65 Jahre:					
Simeprevir	5	1 (20,0)	1 (20,0)	3,00 [0,09; 95,17]	3,00 [0,09; 95,17]
Placebo	4	0 (0)	0 (0)		
*Interaktionstests: p=0,99 nach 12 Wochen /p=0,69 nach der Behandlungsphase °Interaktionstests: p=0,34 / p=0,83					

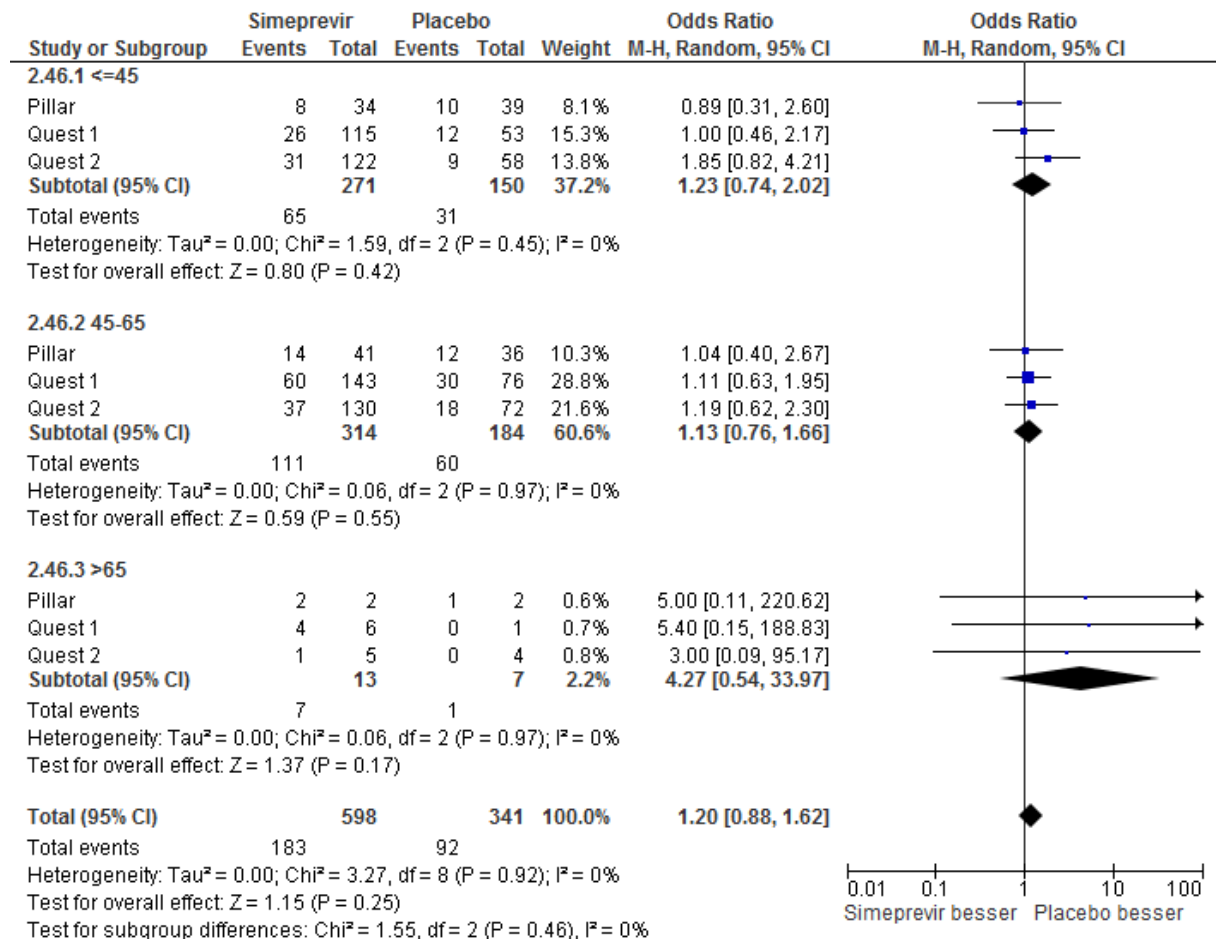


Abbildung 197: Meta-Analyse kutane Reaktion aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Alter; Simeprevir versus Placebo

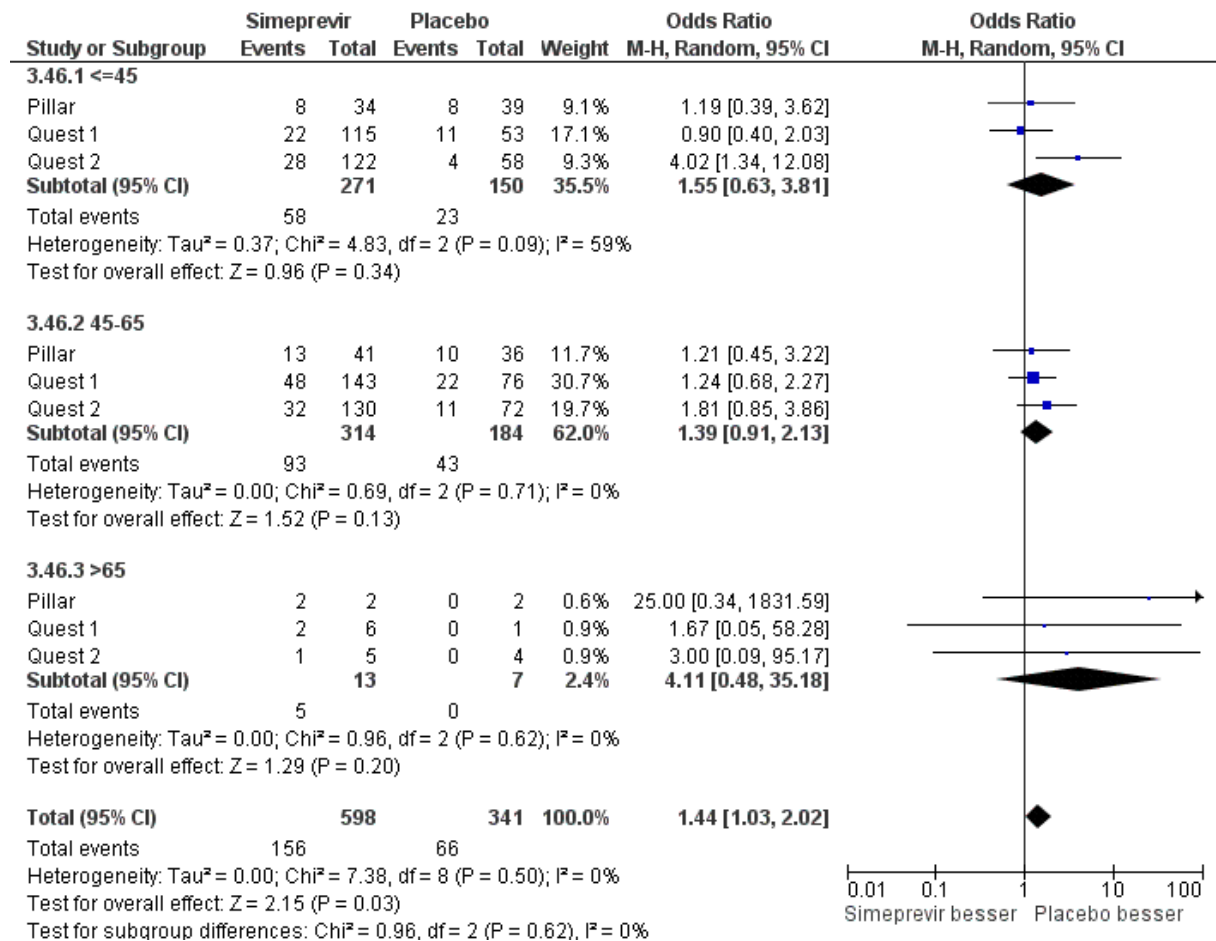


Abbildung 198: Meta-Analyse kutane Reaktion aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Alter; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-143: Ergebnisse für Hautausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Geschlecht

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsen*					
PROMISE					
männlich:					
Simeprevir	179	28 (15,6)	34 (19,0)	1,04 [0,50;	0,79 [0,42;
Placebo	79	12 (15,2)	18 (22,8)	2,16]	1,51]
weiblich:					
Simeprevir	81	20 (24,7)	26 (32,1)	2,20 [0,86;	1,65 [0,75;
Placebo	54	7 (13,0)	12 (22,2)	5,64]	3,66]
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
männlich:					
Simeprevir	243	58 (23,9)	68 (28,0)	0,63 [0,42;	0,62 [0,42; 0,91]
Telaprevir	223	74 (33,2)	86 (38,6)	0,95]	
weiblich:					
Simeprevir	136	23 (16,9)	27 (19,9)	0,52 [0,30;	0,60 [0,35; 1,03]
Telaprevir	161	45 (28,0)	47 (29,2)	0,92]	
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
männlich:					
Simeprevir	43	11 (25,6)	12 (27,9)	1,15 [0,42; 3,15]	0,87 [0,34; 2,26]
Placebo	39	9 (23,1)	12 (30,8)		
weiblich:					
Simeprevir	34	12 (35,3)	12 (35,5)	1,76 [0,63; 4,91]	1,34 [0,50; 3,61]
Placebo	38	9 (23,7)	11 (28,9)		
QUEST-1					
männlich:					
Simeprevir	148	37 (25,0)	46 (31,1)	1,31 [0,67; 2,58]	1,22 [0,66; 2,26]
Placebo	74	15 (20,3)	20 (27,0)		
weiblich:					
Simeprevir	116	35 (30,2)	44 (37,9)	0,91 [0,46; 1,81]	0,94 [0,49; 1,82]
Placebo	56	18 (32,1)	22 (39,3)		
QUEST-2					
männlich:					
Simeprevir	140	23 (16,4)	30 (21,4)	1,70 [0,72; 4,00]	1,34 [0,65; 2,76]
Placebo	77	8 (10,4)	13 (16,9)		

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
weiblich:					
Simeprevir	117	38 (32,5)	39 (33,3)	3,44 [1,42;	1,54 [0,75;
Placebo	57	7 (12,3)	14 (24,6)	8,29]	3,14]
*Interaktionstests: p=0,22 nach 12 Wochen / p=0,16 nach der Behandlungsphase °Interaktionstests: p=0,60 / p=0,93					

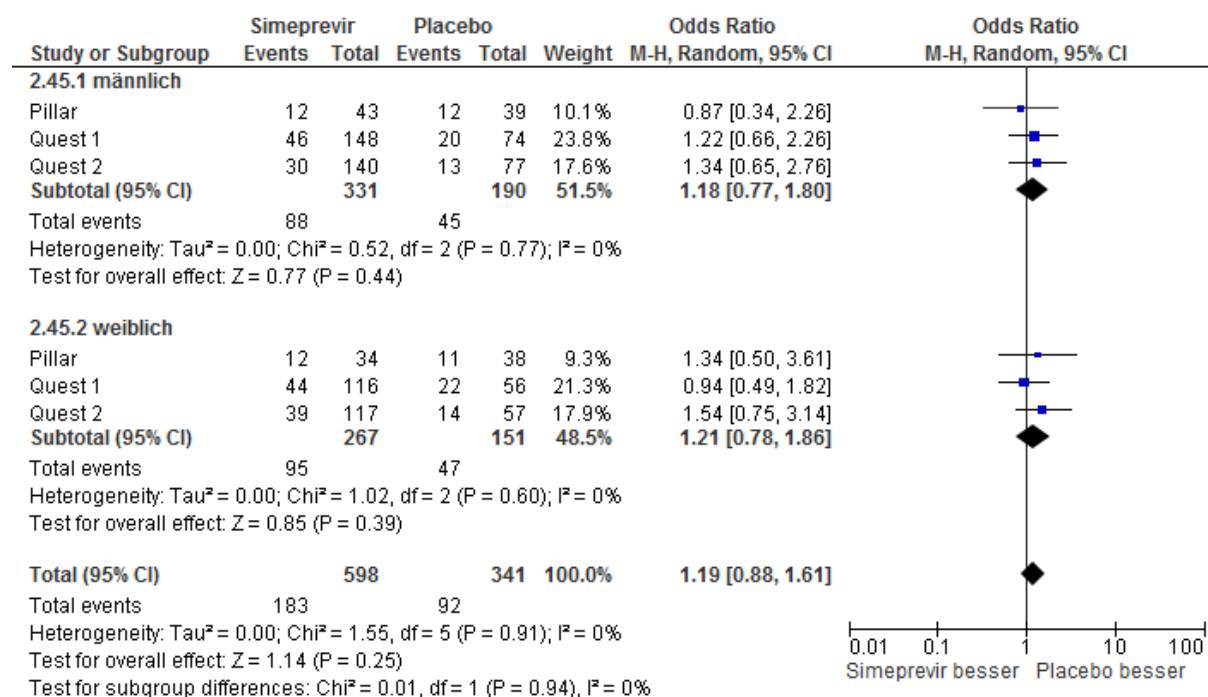


Abbildung 199: Meta-Analyse kutane Reaktion aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Geschlecht, Simeprevir versus Placebo

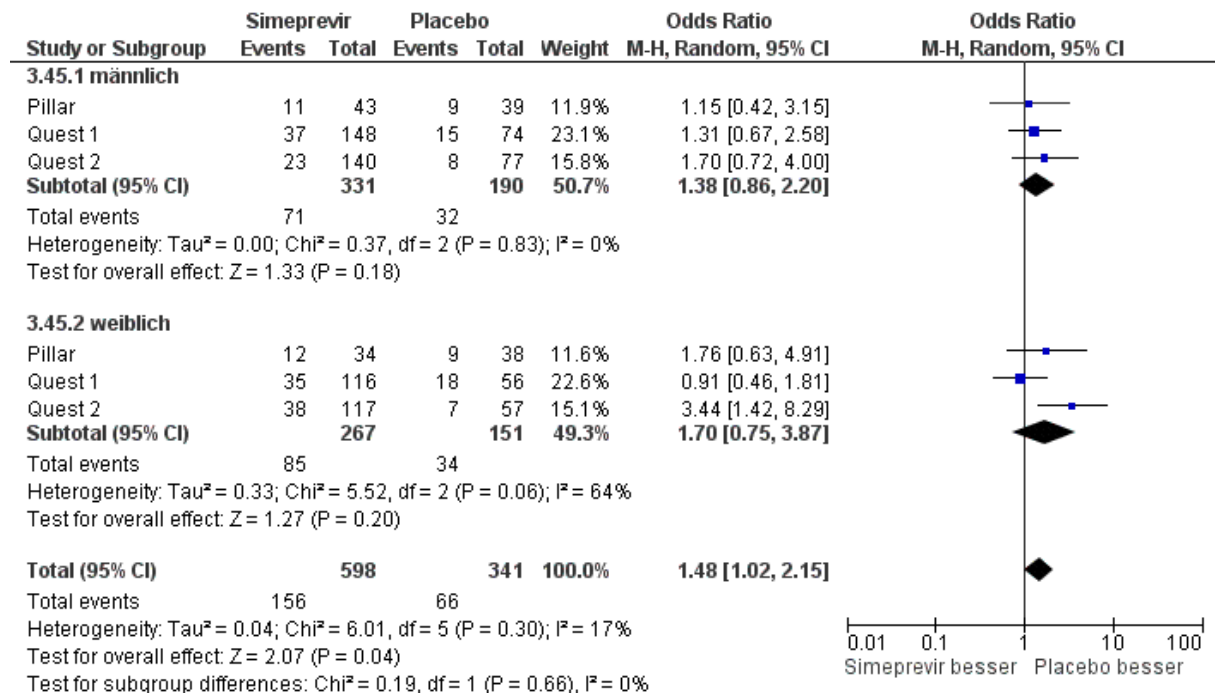


Abbildung 200: Meta-Analyse kutane Reaktion aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Geschlecht, Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-144: Ergebnisse für Hautausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Metavir Score

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	
Studie mit Relapsen*					
PROMISE					
F0-F2:					
Simeprevir	167	31 (18,6)	39 (23,4)	1,37 [0,69; 2,72]	0,99 [0,55; 1,79]
Placebo	98	14 (14,3)	23 (23,5)		
F3-F4:					
Simeprevir	83	15 (18,1)	18 (21,7)	1,28 [0,43; 3,85]	1,07 [0,40; 2,85]
Placebo	34	5 (14,7)	7 (20,6)		
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
F0-F2:					
Simeprevir	173	31 (17,9)	37 (21,4)	0,62 [0,37; 1,03]	0,67 [0,41; 1,09]
Telaprevir	184	48 (26,1)	53 (28,8)		
F3-F4:					
Simeprevir	138	36 (26,1)	40 (29,0)	0,60 [0,36; 0,99]	0,63 [0,39; 1,04]
Telaprevir	148	55 (37,2)	58 (39,2)		
Studien mit therapie-naïven Patienten					
PILLAR					
F0-F2:					
Simeprevir	70	21 (30,0)	21 (30,0)	1,88 [0,85; 4,14]	1,34 [0,63; 2,82]
Placebo	70	13 (18,6)	17 (24,3)		
F3-F4:					
Simeprevir	7	2 (28,6)	3 (42,9)	0,16 [0,02; 1,63]	0,13 [0,01; 1,67]
Placebo	7	5 (71,4)	6 (85,7)		
QUEST-1					
F0-F2:					
Simeprevir	182	43 (23,6)	55 (30,2)	1,16 [0,63; 2,13]	1,13 [0,64; 1,97]
Placebo	90	19 (21,1)	25 (27,8)		
F3-F4:					
Simeprevir	76	27 (35,5)	32 (42,1)	1,02 [0,46; 2,28]	0,98 [0,45; 2,14]
Placebo	40	14 (35,0)	17 (42,5)		
QUEST-2					
F0-F2:					
Simeprevir	195	46 (23,6)	51 (26,2)	2,55 [1,26; 5,18]	1,37 [0,77; 2,43]
Placebo	102	11 (10,8)	21 (20,6)		

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	
F3-F4: Simeprevir Placebo	53 32	13 (24,5) 4 (12,5)	16 (30,2) 6 (18,8)	2,27 [0,67; 7,71]	1,87 [0,65; 5,43]

*Interaktionstests: p=0,92 nach 12 Wochen / p=0,90 nach der Behandlungsphase °Interaktionstests: p=0,92 / p=0,87

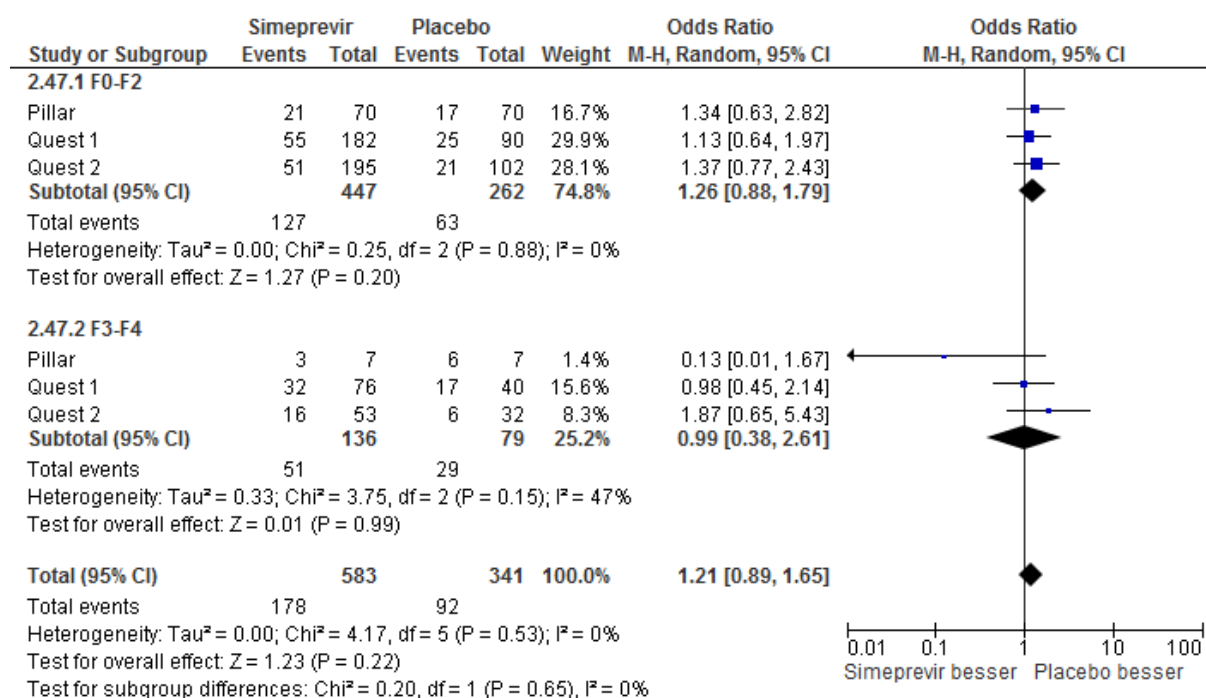


Abbildung 201: Meta-Analyse kutane Reaktion aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Metavir Score; Simeprevir versus Placebo

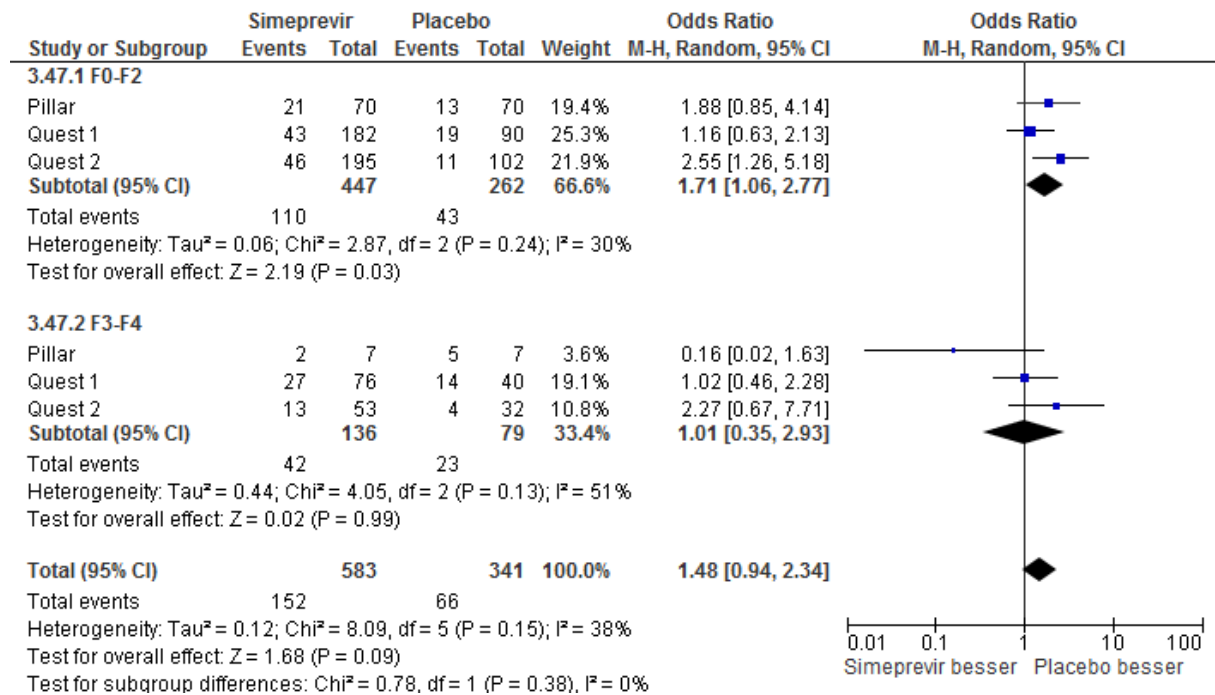


Abbildung 202: Meta-Analyse kutane Reaktion aus RCT nach 12 Wochen nach Metavir Score; Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-145: Ergebnisse für Hautausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Viruslast

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsern*					
PROMISE					
≤800.000					
Simeprevir Placebo	41 23	5 (12,2) 3 (13,0)	8 (19,5) 3 (13,0)	0,93 [0,20; 4,29]	1,62 [0,38; 6,81]
>800.000					
Simeprevir Placebo	219 110	43 (19,6) 16 (14,5)	52 (23,7) 27 (24,5)	1,44 [0,77; 2,68]	0,96 [0,56; 1,63]
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
≤800.000					
Simeprevir Telaprevir	44 50	11 (25,0) 16 (32,0)	11 (25,0) 18 (36,0)	0,71 [0,29; 1,75]	0,59 [0,24; 1,45]
>800.000					
Simeprevir Telaprevir	335 334	70 (20,9) 103 (30,8)	84 (25,1) 115 (34,4)	0,59 [0,42; 0,84]	0,60 [0,28; 1,28]
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
≤800.000					
Simeprevir Placebo	8 14	3 (37,5) 1 (7,1)	3 (37,5) 1 (7,1)	7,80 [0,65; 93,81]	7,80 [0,65; 93,81]
>800.000					
Simeprevir Placebo	69 63	20 (29,0) 17 (27,0)	21 (30,4) 22 (34,9)	1,10 [0,52; 2,37]	0,82 [0,39; 1,69]
QUEST-1					
≤800.000					
Simeprevir Placebo	46 34	13 (28,3) 12 (35,3)	16 (34,8) 15 (44,1)	0,72 [0,28; 1,87]	0,68 [0,27; 1,68]
>800.000					
Simeprevir Placebo	218 96	59 (27,1) 21 (21,9)	74 (33,9) 27 (28,1)	1,33 [0,75; 2,34]	1,31 [0,78; 2,22]
QUEST-2					
≤800.000					
Simeprevir Placebo	58 36	12 (20,7) 2 (5,6)	17 (29,3) 10 (27,8)	4,43 [0,93; 21,13]	1,08 [0,43; 2,71]

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungsphase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
>800.000					
Simeprevir	199	49 (24,6)	52 (26,1)		
Placebo	98	13 (13,3)	17 (17,3)	2,14 [1,10; 4,16]	1,69 [0,91; 3,11]

*Interaktionstests: p=0,60 nach 12 Wochen / p=0,50 nach der Behandlungsphase °Interaktionstests: p=0,72 / p=0,99

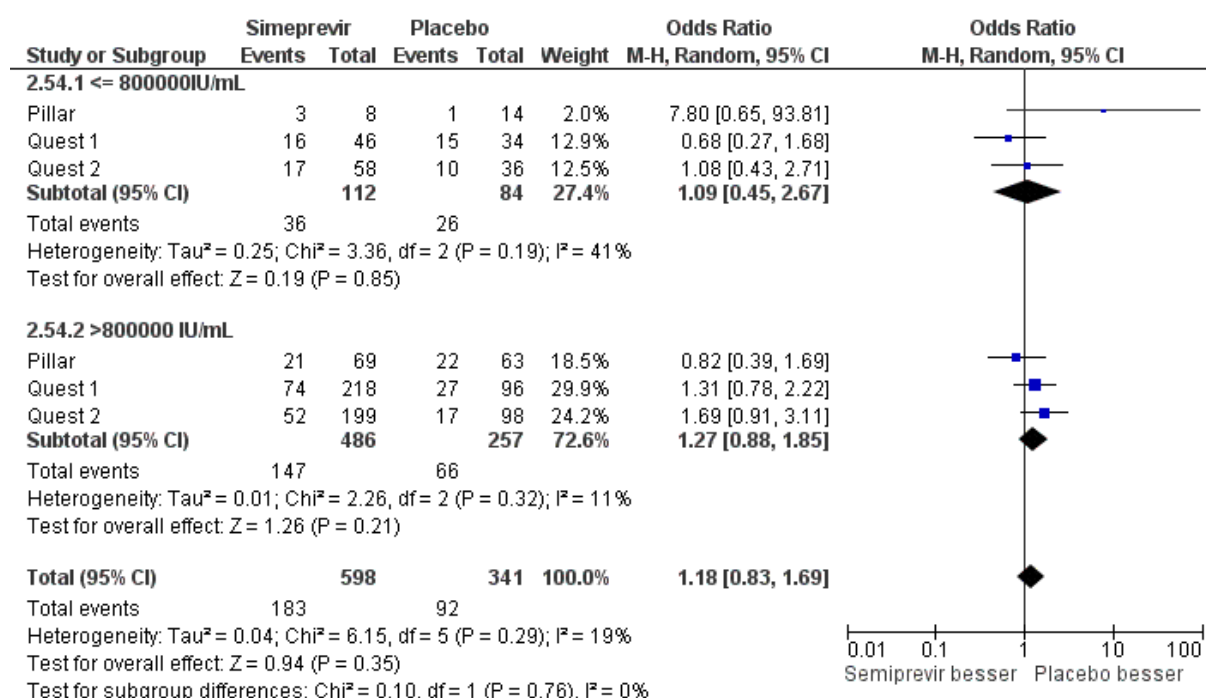


Abbildung 203: Meta-Analyse Hautausschlag aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Viruslast; Simeprevir versus Placebo

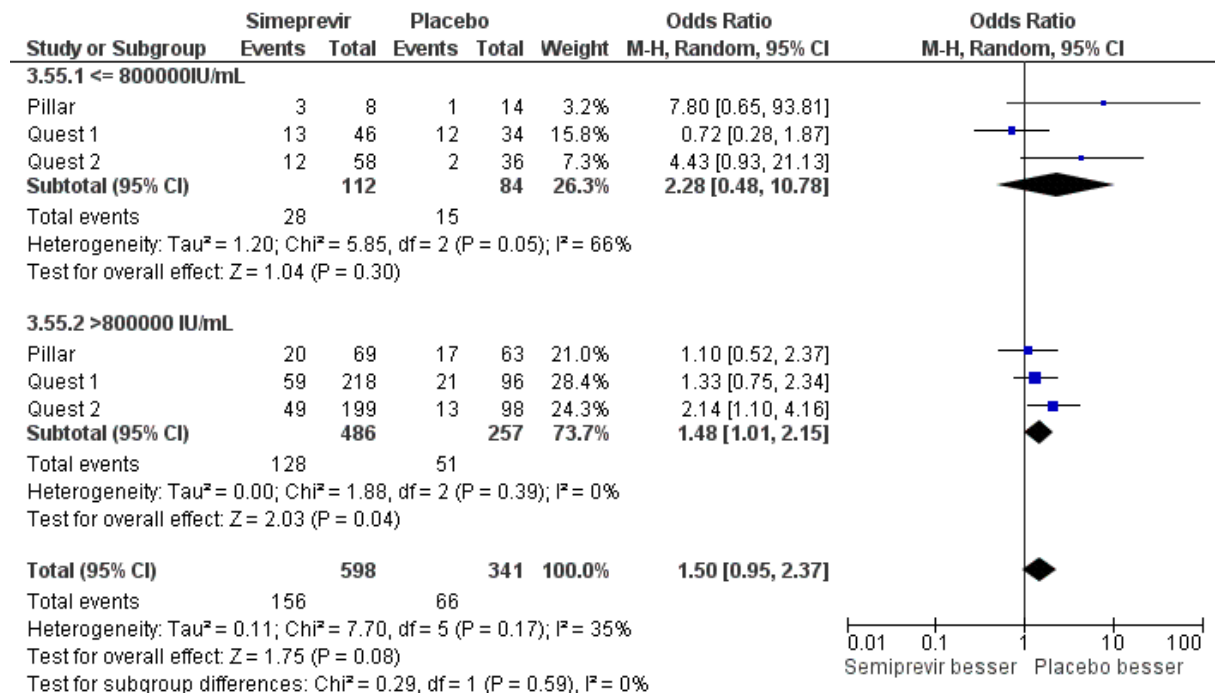


Abbildung 204: Meta-Analyse Hautausschlag aus RCT nach 12 Wochen nach Viruslast;
Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-146: Ergebnisse für Hautausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Genotyp

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsern*					
PROMISE					
Genotyp 1a: Simeprevir Placebo	111 54	23 (20,7) 11 (20,4)	30 (27,0) 14 (25,9)	1,02 [0,46; 2,29]	1,06 [0,51; 2,22]
Genotyp 1b: Simeprevir Placebo	149 79	25 (16,8) 8 (10,1)	30 (20,1) 16 (20,3)	1,79 [0,77; 4,18]	0,99 [0,50; 1,96]
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
Genotyp 1a: Simeprevir Telaprevir	164 164	43 (26,2) 67 (40,9)	47 (28,7) 76 (46,3)	0,51 [0,32, 0,82]	0,47 [0,29, 0,73]
Genotyp 1b: Simeprevir Telaprevir	215 220	38 (17,7) 52 (23,6)	48 (22,3) 57 (25,9)	0,69 [0,43, 1,11]	0,82 [0,53, 1,28]
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
Genotyp 1a: Simeprevir Placebo	37 30	9 (24,3) 8 (26,7)	10 (27,0) 9 (30,0)	0,88 [0,29; 2,67]	0,86 [0,30; 2,51]
Genotyp 1b: Simeprevir Placebo	38 47	14 (36,8) 10 (21,3)	14 (36,8) 14 (29,8)	2,16 [0,83; 5,64]	1,38 [0,55; 3,41]
QUEST-1					
Genotyp 1a: Simeprevir Placebo	147 74	43 (29,3) 21 (28,4)	59 (40,1) 28 (37,8)	1,04 [0,56; 1,94]	1,10 [0,62; 1,96]
Genotyp 1b: Simeprevir Placebo	117 56	29 (24,8) 12 (21,4)	31 (26,5) 14 (25,0)	1,21 [0,56; 2,59]	1,08 [0,52; 2,25]
QUEST-2					
Genotyp 1a: Simeprevir Placebo	107 57	26 (24,3) 6 (10,5)	31 (29,0) 12 (21,1)	2,73 [1,05; 7,09]	1,53 [0,71; 3,28]

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Genotyp 1b:					
Simeprevir	150	35 (23,3)	38 (25,3)	2,30 [1,04; 5,07]	1,40 [0,72; 2,75]
Placebo	77	9 (11,7)	15 (19,5)		
*Interaktionstests: p=0,35 nach 12 Wochen / p=0,90 nach der Behandlungsphase °Interaktionstests: p=0,38 / p=0,08					

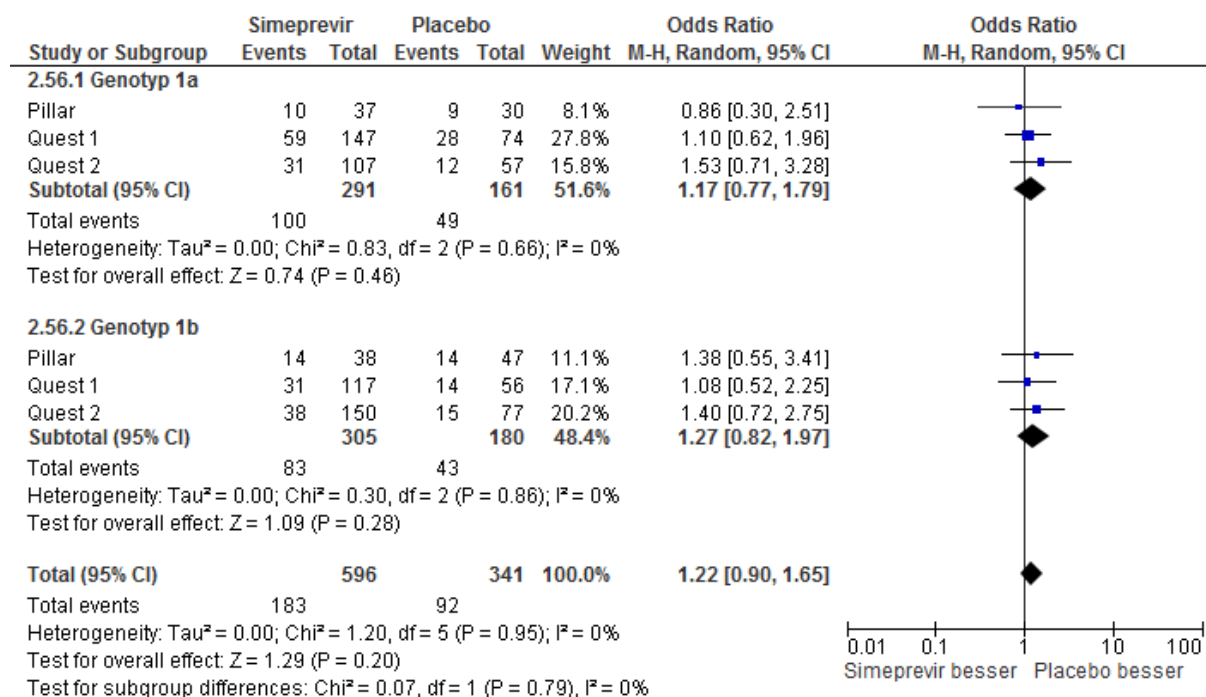


Abbildung 205: Meta-Analyse Hautausschlag aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Genotyp, Simeprevir versus Placebo

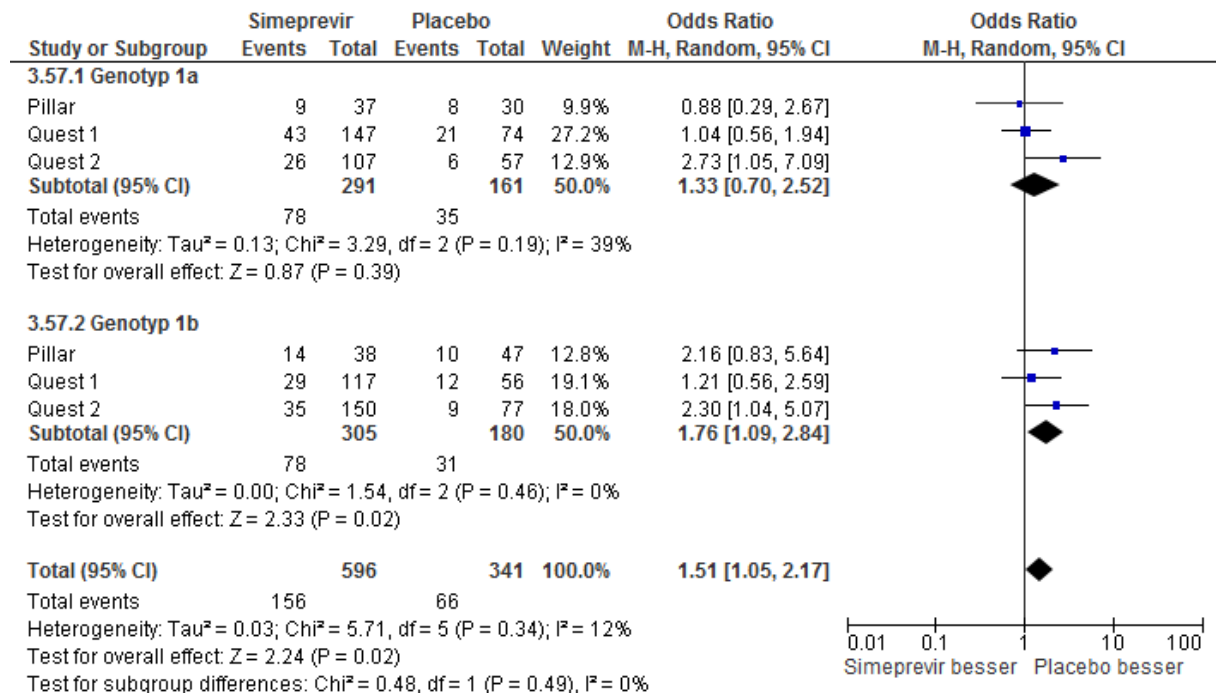


Abbildung 206: Meta-Analyse kutane Reaktion aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Genotyp, Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-147: Ergebnisse für Hautausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und nach der Behandlungsphase) stratifiziert nach Q80K

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Studie mit Relapsern*					
PROMISE					
Q80K:					
Simeprevir	31	6 (19,4)	9 (29,0)	4,56 [0,51;	7,77 [0,90;
Placebo	20	1 (5,0)	1 (5,0)	41,13]	67,08]
Kein Q80K:					
Simeprevir	226	42 (18,6)	51 (22,6)	1,20 [0,66;	0,84 [0,50;
Placebo	113	18 (15,9)	29 (25,7)	2,21]	1,43]
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
Q80K:					
Simeprevir	38	10 (26,3)	10 (26,3)	0,89 [0,30;	0,55 [0,19;
Telaprevir	28	8 (28,6)	11 (39,3)	2,66]	1,57]
Kein Q80K:					
Simeprevir	335	70 (20,9)	84 (25,1)	0,58 [0,41;	0,64 [0,46,
Telaprevir	350	109 (31,1)	120 (34,3)	0,83]	0,89]
Studien mit therapie-naiven Patienten					
PILLAR					
Q80K:					
Simeprevir	6	0 (0,0)	0 (0,0)	nicht	0,33 [0,01; 9,79]
Placebo	7	0 (0,0)	1 (14,3)	berechenbar	
Kein Q80K:					
Simeprevir	71	23 (32,4)	24 (33,8)	1,36 [0,65;	1,09 [0,54; 2,21]
Placebo	69	18 (26,1)	22 (31,9)	2,82]	
QUEST-1					
Q80K:					
Simeprevir	61	19 (31,1)	21 (34,4)	1,81 [0,64;	1,44 [0,55;
Placebo	30	6 (20,0)	8 (26,7)	5,15]	3,79]
Kein Q80K:					
Simeprevir	201	53 (26,4)	69 (34,3)	1,01 [0,58;	1,05 [0,63;
Placebo	99	26 (26,3)	33 (33,3)	1,74]	1,74]
QUEST-2					
Q80K:					
Simeprevir	26	4 (15,4)	5 (19,2)	5,80 [0,29;	3,10 [0,32;
Placebo	14	0 (0,0)	1 (7,1)	115,96]	29,53]

Studie Gruppe	N	n (%) nach 12 Wochen	n (%) nach der Behandlungs- phase	Behandlungsunterschied	
				Odds Ratio [95%-KI]	Odds Ratio [95%-KI]
Kein Q80K:					
Simeprevir	229	56 (24,5)	63 (27,5)	2,18 [1,17;	1,38 [0,81;
Placebo	116	15 (12,9)	25 (21,6)	4,05]	2,34]
*Interaktionstests: p=0,25 nach 12 Wochen / p=0,05 nach der Behandlungsphase °Interaktionstests: p=0,47 / p=0,79					

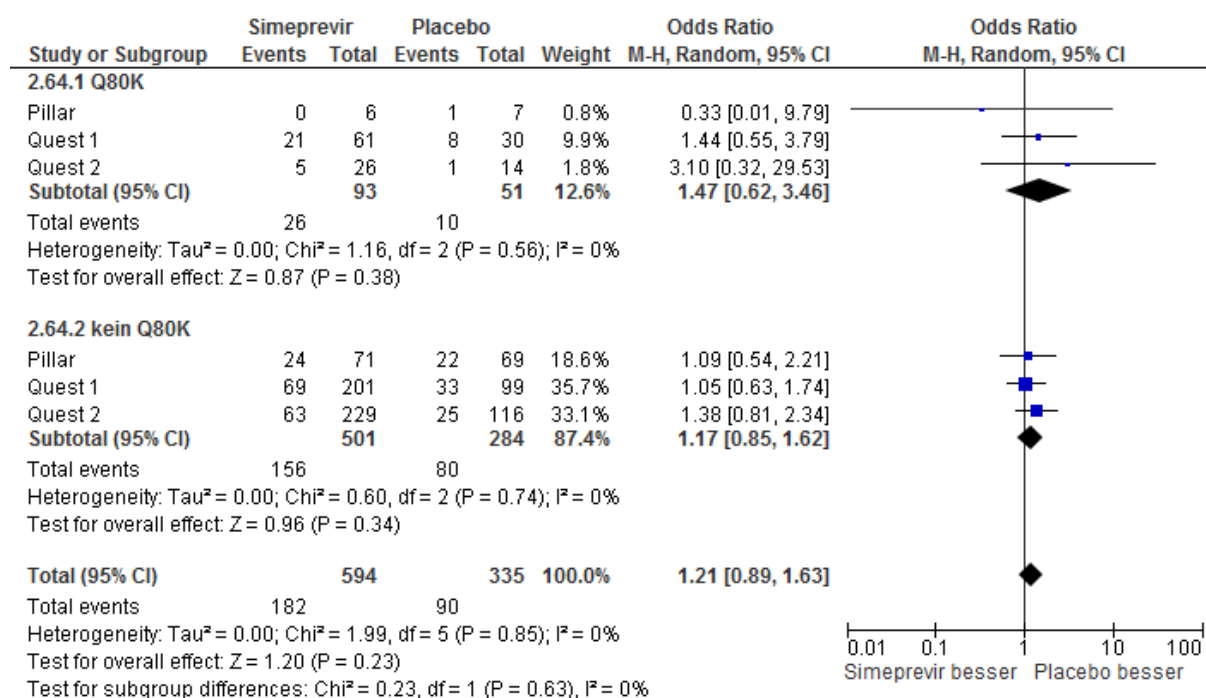


Abbildung 207: Meta-Analyse kutane Reaktion aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Q80K, Simeprevir versus Placebo

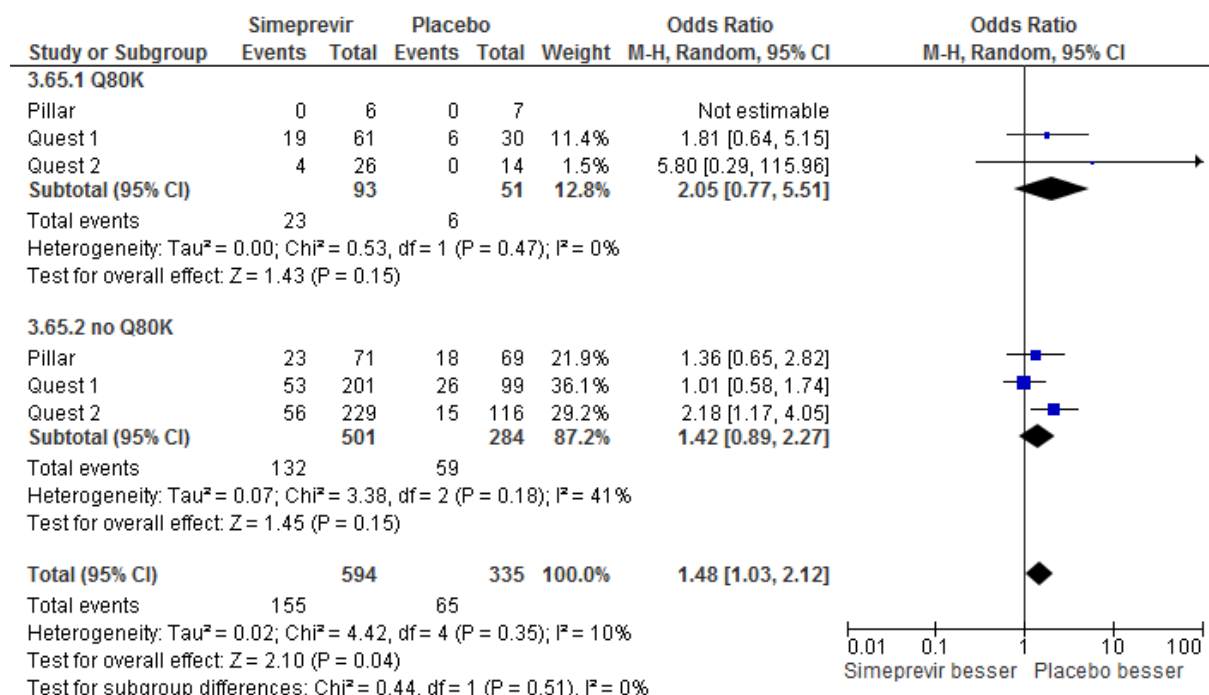


Abbildung 208: Meta-Analyse kutane Reaktion aus RCT nach 12 Wochen stratifiziert nach Q80K, Simeprevir versus Placebo

Tabelle 4-148: Ergebnisse für Hautausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (nach 12 Wochen und während der Behandlungsphase) stratifiziert nach Ländern

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo** N / n (%)		OR [95%-KI]
Studie mit Relapsen*					
PROMISE					
Australien 12 Wochen Behandlungsphase	9	4 (44,4)	7	4 (57,1)	0,60 [0,08; 4,40]
	9	4 (44,4)	7	5 (71,4)	0,32 [0,04; 2,62]
Österreich	12	1 (8,3)	8	0 (0,0)	2,22 [0,08; 61,40]
	12	2 (16,7)	8	1 (12,5)	1,40 [0,11; 18,61]
Belgien	14	2 (14,3)	3	0 (0,0)	1,40 [0,05; 36,45]
	14	3 (21,4)	3	0 (0,0)	2,13 [0,09; 52,04]
Kanada	6	2 (33,3)	8	3 (37,5)	0,83 [0,09; 7,68]
	6	4 (66,7)	8	3 (37,5)	3,33 [0,36; 30,70]
Deutschland	25	8 (32,0)	16	0 (0,0)	16,03 [0,86; 300,29]
	25	8 (32,0)	16	3 (18,8)	2,04 [0,45; 9,24]
Spanien	14	1 (7,1)	8	1 (12,5)	0,54 [0,03; 9,99]
	14	1 (7,1)	8	1 (12,5)	0,54 [0,03; 9,99]
Frankreich	26	5 (19,2)	6	0 (0,0)	3,33 [0,16; 68,49]
	26	6 (23,1)	6	1 (16,7)	1,50 [0,15; 15,46]

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo** N / n (%)		OR [95%-KI]
Großbritannien	18	6 (33,3)	10	3 (30,0)	1,17 [0,22; 6,20]
	18	9 (50,0)	10	4 (40,0)	1,50 [0,31; 7,19]
Italien	13	2 (15,4)	6	0 (0,0)	2,83 [0,12; 68,30]
	13	2 (15,4)	6	0 (0,0)	2,83 [0,12; 68,30]
Neuseeland	14	7 (50,0)	3	2 (66,7)	0,50 [0,04; 6,86]
	14	7 (50,0)	3	2 (66,7)	0,50 [0,04; 6,86]
Polen	41	5 (12,2)	18	0 (0,0)	2,34 [0,11; 51,27]
	41	7 (17,1)	18	1 (5,6)	3,50 [0,40; 30,80]
Puerto Rico	1	0 (0,0)	-	-	Nicht berechenbar
	1	0 (0,0)	-	-	Nicht berechenbar
Russland	21	0 (0,0)	15	2 (13,3)	0,13 [0,01; 2,82]
	21	0 (0,0)	15	3 (20,0)	0,08 [0,00; 1,74]
USA	46	5 (10,9)	25	4 (16,0)	0,64 [0,16; 2,64]
	46	7 (15,2)	25	6 (24,0)	0,57 [0,17; 1,93]
Studie mit Non-Respondern°					
ATTAIN					
Argentinien 12 Wochen Behandlungsphase	16	3 (18,8)	8	5 (62,6)	0,14 [0,02; 0,93]
	16	4 (25,0)	8	5 (62,6)	0,20 [0,03; 1,24]
Australien	6	2 (33,3)	9	6 (66,7)	0,25 [0,03; 2,24]
	6	2 (33,3)	9	7 (77,8)	0,14 [0,01; 1,44]
Österreich	8	1 (12,5)	9	3 (33,3)	0,29 [0,02; 3,52]
	8	3 (37,5)	9	3 (33,3)	1,20 [0,16; 8,80]
Belgien	5	2 (40,0)	4	1 (25,0)	2,00 [0,11; 35,81]
	5	2 (40,0)	4	1 (25,0)	2,00 [0,11; 35,81]
Bulgarien	16	8 (50,0)	16	5 (31,3)	2,20 [0,52; 9,30]
	16	8 (50,0)	16	5 (31,3)	2,00 [0,11; 35,81]
Brasilien	20	1 (5,0)	26	11 (42,3)	0,07 [0,01; 0,62]
	20	2 (10,0)	26	12 (46,2)	2,00 [0,11; 35,81]
Kanada	7	5 (71,4)	9	4 (44,4)	3,13 [0,38; 25,57]
	7	5 (71,4)	9	4 (44,4)	3,13 [0,38; 25,57]
Schweiz	5	2 (40,0)	2	0 (0,0)	3,57 [0,11; 111,71]
	5	3 (60,0)	2	0 (0,0)	7,00 [0,22; 218,95]
Tschechien	14	0 (0,0)	25	6 (24,0)	0,10 [0,01; 1,99]
	14	0 (0,0)	25	8 (32,0)	0,07 [0,00; 1,34]
Deutschland	20	7 (35,0)	16	5 (31,3)	1,18 [0,29; 4,81]
	20	8 (40,0)	16	6 (37,5)	1,11 [0,29; 4,29]
Dänemark	2	0 (0,0)	-	-	Nicht berechenbar
	2	0 (0,0)	-	-	Nicht berechenbar
Spanien	23	7 (30,4)	17	5 (29,4)	1,05 [0,27; 4,13]
	23	8 (24,8)	17	6 (35,3)	0,98 [0,26; 3,64]

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo** N / n (%)		OR [95%-KI]
Frankreich	5	1 (20,0)	10	4 (40,0)	0,38 [0,03; 4,71]
	5	1 (20,0)	10	5 (50,0)	0,25 [0,02; 3,10]
Großbritannien	8	4 (50,0)	13	6 (46,2)	1,17 [0,20; 6,80]
	8	4 (50,0)	13	9 (69,2)	0,44 [0,07; 2,74]
Griechenland	6	1 (16,7)	9	1 (11,1)	1,60 [0,08; 31,77]
	6	1 (16,7)	9	1 (11,1)	1,60 [0,08; 31,77]
Ungarn	15	3 (20,0)	14	3 (21,4)	0,92 [0,15; 5,53]
	15	4 (26,7)	14	3 (21,4)	1,33 [0,24; 7,40]
Israel	14	3 (21,4)	13	3 (23,1)	0,91 [0,15; 5,58]
	14	3 (21,4)	13	3 (23,1)	0,91 [0,15; 5,58]
Italien	25	3 (12,0)	24	6 (25,0)	0,41 [0,09; 1,87]
	25	3 (12,0)	24	6 (25,0)	0,41 [0,09; 1,87]
Norwegen	5	1 (20,0)	5	4 (80,0)	0,06 [0,00; 1,39]
	5	1 (20,0)	5	4 (80,0)	0,06 [0,00; 1,39]
Polen	46	6 (13,0)	45	11 (24,4)	0,46 [0,16; 1,39]
	46	8 (17,4)	45	12 (26,7)	0,58 [0,21; 1,59]
Portugal	10	1 (10,0)	9	0 (0,0)	3,00 [0,11; 83,36]
	10	2 (20,0)	9	0 (0,0)	5,59 [0,23; 133,61]
Rumänien	39	3 (7,7)	43	7 (16,3)	0,43 [0,10; 1,79]
	39	3 (7,7)	43	7 (16,3)	0,43 [0,10; 1,79]
Schweden	15	5 (33,3)	11	6 (54,5)	0,42 [0,08; 2,06]
	15	7 (46,7)	11	6 (54,5)	0,73 [0,15; 3,47]
USA	49	12 (24,5)	47	17 (36,2)	0,57 [0,24; 1,38]
	49	13 (26,5)	47	20 (42,6)	0,49 [0,21; 1,15]
Studien mit therapienaiven Patienten					
PILLAR					
Australien 12 Wochen Behandlungsphase	6	3 (50,0)	2	2 (100,0)	0,20 [0,01; 5,87]
	6	3 (50,0)	2	2 (100,0)	0,20 [0,01; 5,87]
Österreich	3	1 (33,3)	7	2 (28,6)	1,25 [0,07; 22,88]
	3	1 (33,3)	7	3 (42,9)	0,67 [0,04; 11,29]
Belgien	7	3 (42,9)	5	1 (20,0)	3,00 [0,21; 42,62]
	7	3 (42,9)	5	1 (20,0)	3,00 [0,21; 42,62]
Kanada	4	1 (25,0)	7	2 (28,6)	0,83 [0,05; 13,63]
	4	2 (50,0)	7	3 (42,9)	1,33 [0,11; 15,70]
Deutschland	10	3 (30,0)	14	1 (7,1)	5,57 [0,48; 64,09]
	10	3 (30,0)	14	3 (21,4)	1,57 [0,24; 10,09]
Dänemark	-	-	1	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	-	-	1	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Spanien	4	2 (50,0)	5	1 (20,0)	4,00 [0,21; 75,66]
	4	2 (50,0)	5	1 (20,0)	4,00 [0,21; 75,66]

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo** N / n (%)		OR [95%-KI]
Frankreich	10	4 (40,0)	7	1 (14,3)	4,00 [0,34; 47,11]
	10	4 (40,0)	7	1 (14,3)	4,00 [0,34; 47,11]
Norwegen	4	2 (50,0)	3	2 (66,7)	0,50 [0,02; 11,09]
	4	2 (50,0)	3	2 (66,7)	0,50 [0,02; 11,09]
Neuseeland	1	0 (0,0)	2	1 (50,0)	0,33 [0,01; 16,80]
	1	0 (0,0)	2	1 (50,0)	0,33 [0,01; 16,80]
Polen	8	0 (0,0)	9	2 (22,2)	0,18 [0,01; 4,29]
	8	0 (0,0)	9	3 (33,3)	0,18 [0,01; 4,29]
Russland	10	0 (0,0)	7	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	10	0 (0,0)	7	0 (0,0)	Nicht berechenbar
USA	10	4 (40,0)	8	3 (37,5)	1,11 [0,16; 7,51]
	10	4 (40,0)	8	3 (37,5)	1,11 [0,16; 7,51]
QUEST 1					
Australien 12 Wochen Behandlungsphase	21	8 (38,1)	14	5 (35,7)	1,11 [0,27; 4,51]
	21	11 (52,4)	14	6 (42,9)	1,47 [0,38; 5,72]
Kanada	19	6 (31,6)	12	5 (41,7)	0,65 [0,14; 2,90]
	19	9 (47,4)	12	6 (50,0)	0,90 [0,21; 3,82]
Deutschland	8	1 (12,5)	3	1 (33,3)	0,29 [0,01; 6,91]
	8	3 (37,5)	3	1 (33,3)	1,20 [0,07; 19,63]
Spanien	5	1 (20,0)	2	0 (0,0)	1,67 [0,05; 58,28]
	5	1 (20,0)	2	0 (0,0)	1,67 [0,05; 58,28]
Großbritannien	32	12 (37,5)	9	2 (22,2)	2,10 [0,37; 11,81]
	32	16 (50,0)	9	4 (44,4)	1,25 [0,28; 5,53]
Italien	8	2 (25,0)	5	0 (0,0)	4,23 [0,17; 108,22]
	8	2 (25,0)	5	0 (0,0)	4,23 [0,17; 108,22]
Mexiko	13	1 (7,7)	8	1 (12,5)	0,58 [0,03; 10,86]
	13	1 (7,7)	8	1 (12,5)	0,58 [0,03; 10,86]
Neuseeland	15	8 (53,3)	3	0 (0,0)	7,93 [0,35; 179,96]
	15	9 (60,0)	3	1 (33,3)	3,00 [0,22; 40,93]
Puerto Rico	2	0 (0,0)	2	1 (50,0)	0,20 [0,00; 8,82]
	2	0 (0,0)	2	1 (50,0)	0,20 [0,00; 8,82]
Rumänien	7	0 (0,0)	3	0 (0,0)	Nicht berechenbar
	7	0 (0,0)	3	0 (0,0)	Nicht berechenbar
Russland	36	3 (8,3)	17	1 (5,9)	1,45 [0,14; 15,11]
	36	3 (8,3)	17	1 (5,9)	1,45 [0,14; 15,11]
Ukraine	18	7 (38,9)	13	2 (15,4)	3,50 [0,59; 20,75]
	18	7 (38,9)	13	2 (15,4)	3,50 [0,59; 20,75]

Studie	Simeprevir** N / n (%)		Placebo** N / n (%)		OR [95%-KI]
USA	80	23 (28,8)	39	15 (38,5)	0,65 [0,29; 1,45]
	80	28 (35,0)	39	19 (48,7)	0,65 [0,29; 1,45]
QUEST 2					
Argentinien	17	4 (23,5)	6	1 (16,7)	1,54 [0,14; 17,33]
12 Wochen	17	4 (23,5)	6	1 (16,7)	1,54 [0,14; 17,33]
Behandlungsphase					
Österreich	13	3 (23,1)	9	1 (11,1)	2,40 [0,21; 27,72]
	13	3 (23,1)	9	1 (11,1)	2,40 [0,21; 27,72]
Belgien	20	3 (15,0)	7	0 (0,0)	3,00 [0,14; 65,55]
	20	3 (15,0)	7	1 (14,3)	1,06 [0,09; 12,23]
Bulgarien	10	3 (30,0)	7	1 (14,3)	2,57 [0,21; 31,71]
	10	3 (30,0)	7	2 (28,6)	1,07 [0,13; 8,98]
Brasilien	24	7 (29,2)	13	4 (30,8)	0,93 [0,21; 4,03]
	24	8 (33,3)	13	6 (46,2)	0,58 [0,15; 2,32]
Deutschland	26	10 (38,5)	18	0 (0,0)	23,55 [1,28; 433,79]
	26	11 (42,3)	18	0 (0,0)	27,45 [1,49; 504,30]
Spanien	8	1 (12,5)	8	3 (37,5)	0,24 [0,02; 3,01]
	8	1 (12,5)	8	3 (37,5)	0,24 [0,02; 3,01]
Frankreich	18	5 (27,8)	7	0 (0,0)	6,11 [0,30; 126,42]
	18	5 (27,8)	7	2 (28,6)	0,96 [0,14; 6,67]
Niederlande	4	2 (50,0)	3	1 (33,3)	2,00 [0,09; 44,35]
	4	2 (50,0)	3	1 (33,3)	2,00 [0,09; 44,35]
Polen	45	4 (8,9)	20	1 (5,0)	1,85 [0,19; 17,72]
	45	5 (11,1)	20	3 (15,0)	0,71 [0,15; 3,30]
Portugal	9	2 (22,2)	8	0 (0,0)	5,67 [0,23; 137,80]
	9	4 (44,4)	8	1 (12,5)	5,60 [0,47; 66,45]
Slowakei	4	1 (25,0)	1	0 (0,0)	1,29 [0,03; 53,51]
	4	1 (25,0)	1	0 (0,0)	1,29 [0,03; 53,51]
Türkei	5	3 (60,0)	2	0 (0,0)	7,00 [0,22; 218,95]
	5	3 (60,0)	2	1 (50,0)	1,50 [0,06; 40,63]
USA	54	13 (24,1)	25	3 (12,0)	2,33 [0,60; 9,04]
	54	16 (29,6)	25	5 (20,0)	1,68 [0,54; 5,27]
* p-Wert des Interaktionstests p=0,80 nach 12 Wochen / 0,68 nach Behandlungsphasen °Interaktionstests: p=0,44 / p=0,31 **Jeweils in Kombination mit Ribavirin und Peginterferon alfa					

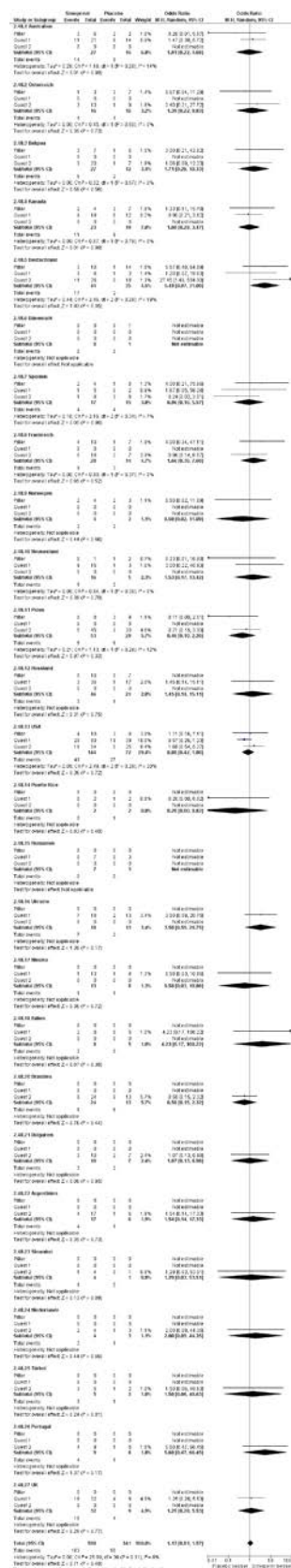
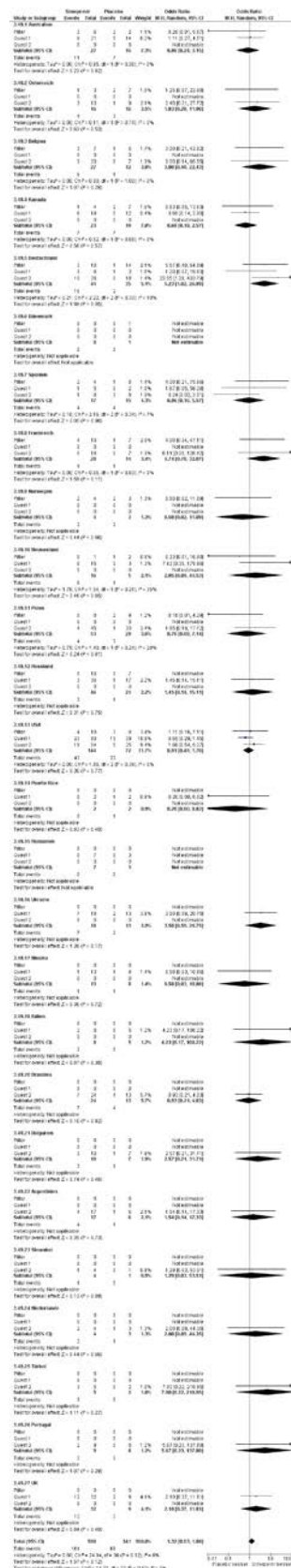


Abbildung 209: Meta-Analyse kutane Reaktion aus RCT nach der Behandlungsphase stratifiziert nach Ländern, Simeprevir versus Placebo



4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Für die Nutzenbewertung der Triple-Therapie standen fünf randomisierte direkt-vergleichende Studien zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion (Genotyp 1) zur Verfügung. Dabei wurden folgende Patientengruppen separat betrachtet:

- Patienten mit Relapse (zVT: Dual-Therapie)
- Erfolglos mit der Dual-Therapie vorbehandelte Patienten (zVT: Triple-Therapie mit Telaprevir)
- Therapienaive Patienten (zVT: Dual-Therapie)

Für die Patienten mit einem Relapse stand eine direkt vergleichende RCT (PROMISE) zur Verfügung. Diese Patienten hatten nach Abschluss einer interferonbasierten Vorbehandlung einen virologischen Relapse. Hinsichtlich der erfolglos vorbehandelten Patienten (Non-Responder) stand die aktiv-kontrollierte Studie ATTAIN zur Verfügung. Therapienaive Patienten wurden in drei RCT (PILLAR, QUEST-1 und QUEST-2) eingeschlossen, die, sofern die Datenlage homogen war, in einer Meta-Analyse zusammengefasst wurden. Für Non-Responder stellt die Triple-Therapie mit Telaprevir die zVT dar, wohingegen für die Relapser und die therapienaiven Patienten die Dual-Therapie herangezogen wurde.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den dargestellten Endpunkten für die Patientengruppen dargestellt:

SVR:

In allen Studien wurde der Anteil der geheilten Patienten (SVR12: Virusfreiheit gemessen 12 Wochen nach Therapieende) erhoben und ausgewertet. Zusätzlich zum SVR12 wurde auch der SVR24 (Anteil der geheilten Patienten 24 Wochen nach geplantem Therapieende) ausgewertet.

Relapser:

Für die Studie PROMISE mit Patienten mit Relapse zeigte sich bezüglich des SVR12 (79,2% versus 36,8%) ein signifikanter Vorteil zugunsten der Triple-Therapie gegenüber der Dual-Therapie (OR [95%-KI]: 6,76 [4,25;10,74]). Dieser Vorteil zeigte sich ebenfalls bezüglich des SVR24 (77,3% versus 33,7%; OR [95%-KI]: 6,66 [4,20;10,57]). Bezüglich des Endpunktes

SVR12 und SVR24 gab es keine fazitrelevanten Interaktionen durch das Geschlecht, Alter, Viruslast, IL28B, BMI, Genotyp, Länder oder Stadium der Lebererkrankung. Hinsichtlich des Q80K-Polymorphismus ergab sich sowohl bei dem Endpunkt SVR12 (p-Wert des Interaktionstest $t=0,04$) als auch bei dem Endpunkt SVR24 (p-Wert=0,05) ein Beleg auf eine Effektmodifikation. Hierbei ergab sich ein Vorteil bei den Patienten ohne Q80K (SVR12: OR [95%-KI]: 8,36 [4,99; 14,02] und SVR24: 8,08 [4,85; 13,46]). Das OR [95%-KI] bei der Subgruppe der Patienten mit Q80K zeigte keine statistische Signifikanz (SVR12: 2,19 [0,67; 7,17] und SVR24: 2,19 [0,67; 7,17]).

Non-Responder:

Bezüglich des SVR12 zeigte sich in der aktiv-kontrollierten ATTAIN bei den erfolglos vorbehandelten Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR: 0,96 [0,72;1,72]). Der Anteil der Patienten mit einer SVR12 lag in der Simeprevir-Behandlungsgruppe bei 53,6% und in der Telaprevir-Gruppe bei 54,7%. Auch zwischen den Behandlungsgruppen zeigten sich ähnliche SVR12-Raten. 43,6% der Null-Responder erreichten unter Simeprevir-Behandlung eine SVR12, unter Telaprevir-Behandlung waren es 46,2%. Von den Partial-Respondern waren jeweils über zwei Drittel der Patienten 12 Wochen nach Ende der Behandlung virusfrei (Simeprevir: 69,7%, Telaprevir: 68,8%). Für SVR24 lagen zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers noch keine Daten vor. Bezüglich des Endpunktes SVR12 gab es keine fazitrelevanten Interaktionen durch das Geschlecht, Alter, Viruslast, IL28B, BMI, Genotyp, Länder oder Stadium der Lebererkrankung. Auch bei den vorbehandelten Patienten ergab sich kein HQ80K-Polymorphismus der Patienten.

Therapienaive Patienten:

Aus der Meta-Analyse der Studien mit therapienaiven Patienten ergaben sich bei jeweils homogener Datenlage für die Triple-Therapie gegenüber der Dual-Therapie signifikant höhere Heilungsraten. So war der Anteil der Patienten mit einer SVR12 lag in den einzelnen Studien in der Simeprevir-Behandlungsgruppe zwischen 79,5% (QUEST-1) und 81,3% (QUEST-2) und in der Placebo-Gruppe zwischen 50,0% (QUEST-1 und QUEST-2) und 66,2% (PILLAR). Auch der Anteil der Patienten mit einer SVR24 war ähnlich hoch und lag im Simeprevir-Arm zwischen 79,5% (QUEST-1) und 80,5% (PILLAR und QUEST-2). (OR [95%-KI] bezüglich des SVR12: 3,60 [2,52;5,16] und bezüglich des SVR24: 3,67 [2,69;5,01]). Bezüglich des Endpunktes SVR12 und SVR24 gab es keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht, Alter, Viruslast, Stadium der Lebererkrankung, Genotyp oder Länder. Hinsichtlich des Q80K-Polymorphismus ergab sich sowohl beim Endpunkt SVR12 (p-Wert des Interaktionstest der Meta-Analyse = 0,01) als auch beim Endpunkt SVR24 (p-Wert=0,01) ein Beleg auf eine Effektmodifikation. Hierbei ergab sich ein Vorteil bei den Patienten ohne Q80K (SVR12: OR [95%-KI] der Meta-Analyse: 4,46 [2,39; 8,32] und SVR24: 4,46 [2,34; 8,50]). Das OR [95%-KI] der Meta-Analyse der Subgruppe der Patienten mit Q80K zeigte keine statistische Signifikanz (SVR12: 1,35 [0,66; 2,74] und SVR24: 1,35 [0,67; 2,73]). Es gab keine fazitrelevanten Interaktionen durch das Geschlecht, Alter, Viruslast, IL28B, BMI oder Stadium der Lebererkrankung.

Behandlungsbedingte Symptomatik

Zur Beurteilung der behandlungsbedingten Symptomatik wurden in den Studien die Fatigue (gemessen anhand des FSS) und die depressive Symptomatik (anhand des CES-D) erhoben und analysiert.

Relapser:

Bezüglich des Parameters Fatigue gemessen mit der FSS wurde die AUC (Gesamtlast der Verschlechterung während der 72-wöchigen Studienphase) bestimmt. Während in den ersten 24 Wochen beide Behandlungsgruppen eine Verschlechterung aufwiesen, reduzierte sich die Fatigue unter der Simeprevir-Behandlung ab Woche 24, während sie in der Vergleichsgruppe bis Woche 48 bestehen blieb. Der Behandlungsunterschied war statistisch signifikant zugunsten der Triple-Therapie gemessen anhand der AUC der beiden Behandlungsgruppen über den gesamten Zeitraum (MWD [95%-KI]: -29,4 [-43,8;-15,1]). Es zeigten sich keine fazitrelevanten Interaktionen durch Alter, Metavir Score, Viruslast, Q80K-Polymorphismus oder Genotyp der Patienten. Der Interaktionstest hinsichtlich der Länder ergab einen Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p=0,13$).

Bezüglich des CES-D zeigten sich erst ab Woche 36 signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Während die Patienten im Simeprevir-Arm bereits ab Woche 36 kaum Veränderungen zum Ausgangswert aufwiesen, zeigte sich in der Vergleichsgruppe erst in Woche 60 ein Rückgang des CES-D-Wertes. Insgesamt gab es einen signifikanten Vorteil zugunsten der Triple- gegenüber der Dual-Therapie (MWD [95%-KI] der AUC: -98,3 [-165,7;-30,9]). Für keine der Subgruppen zeigten sich fazitrelevante Interaktionen.

Non-Responder:

Die Fatigue reduzierte sich sowohl unter Behandlung mit Simeprevir als auch unter Behandlung mit Telaprevir. Im Simeprevir-Arm stiegen zunächst die Werte bis Woche 4 an, sanken anschließend aber kontinuierlich wieder ab. Im Telaprevir-Arm stiegen die Werte bis Woche 12 an, verbesserten sich dann leicht bis Woche 24. Bis Woche 48 blieben in beiden Behandlungen die Werte über dem Ausgangswert. Zur Woche 60 bzw. 72 lagen für beide Behandlungen die Werte leicht unter dem Ausgangswert. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Simeprevir und Telaprevir (MWD [95%-KI]: -8,8 [-20,7;3,1]). Hinsichtlich des FSS ergaben sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die betrachteten Subgruppen.

Die Ergebnisse des CES-D Fragebogens zeigten einen Anstieg der depressiven Symptomatik unter beiden Behandlungen in den ersten 16 Wochen der Behandlung. Bis zur Woche 72 kam es unter beiden Behandlungen zu einem Absinken der Werte (Verbesserung der depressiven Symptomatik), wobei der letzte Wert auf dem Niveau des Ausgangswertes zu Behandlungsbeginn lag. Unter der Behandlung mit Simeprevir kam es insgesamt zu einem geringeren Anstieg der depressiven Symptomatik, die jedoch im Vergleich zu Telaprevir nicht signifikant war (MWD [95%-KI]: -33,7 [-90,0;22,5]). Hinsichtlich des CES-D ergaben sich keine fazitrelevanten Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die betrachteten Subgruppen.

Therapienaive Patienten:

Der Verlauf der Symptomatik der Fatigue anhand des FSS-Fragebogen war in den Studien mit den therapienaiven Patienten ähnlich wie in der PROMISE. Insgesamt ergab sich ein signifikanter Vorteil zugunsten der Triple-Therapie gegenüber der Dual-Therapie. Die Meta-Analyse (Veränderung der AUC) der PILLAR, QUEST-1 und QUEST-2 zeigte eine MWD von -24,12 mit einem 95%-KI von -33,47 bis -14,77. Hinsichtlich des Q80K-Polymorphismus ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p=0,18$). Hierbei ergab sich ein Vorteil bei den Patienten ohne Q80K (OR [95%-KI] der Meta-Analyse: -26,80 [-37,00;-16,60]). Das OR [95%-KI] der Meta-Analyse der Subgruppe der Patienten mit Q80K zeigte keine statistische Signifikanz (-6,81 [-31,53;17,90]). Einen Beleg ($p=0,0005$) und einen Hinweis ($p=0,11$) auf eine Interaktion gab es hinsichtlich des Metavir Scores und der Ausgangsviruslast. Bei Patienten mit F0-F2 war der Unterschied signifikant zugunsten von Simeprevir (MWD [95%-KI] der Meta-Analyse: -33,74 [-44,40;-23,07]), bei Patienten der Subgruppe F3-F4 nicht signifikant (MWD [95%-KI] der Meta-Analyse: 5,41 [-13,98;24,80]). Hinsichtlich der Viruslast zeigten beide Subgruppen signifikante Effekte zugunsten von Simeprevir, wobei der Effekt in der Gruppe der Patienten mit einer Ausgangsviruslast ≤ 800.000 IU/mL größer war (MWD [95%-KI] der Meta-Analyse: -35,80 [-55,36;-16,24,] bzw. -17,27 [-29,03;-5,51]).

Die Meta-Analyse bezüglich des CES-D ergab einen signifikanten Vorteil ebenfalls zugunsten der Triple-Therapie gegenüber der Dual-Therapie (MWD [95%-KI] der Meta-Analyse: -56,05 [-108,84; -3,27]). Auch hier war der Verlauf der Symptomatik ähnlich wie in der Studie PROMISE. Bezüglich des Q80K-Polymorphismus ergab sich ein Beleg ($p<0,00001$) auf eine Effektmodifikation. Patienten ohne Q80K zeigten unter Simeprevir-Behandlung einen Vorteil zugunsten der Simeprevir-Behandlung (MWD [95%-KI] der Meta-Analyse: -81,34 [-139,24;-23,44]), Hinsichtlich des Metavir Scores ($p=0,12$) und des Genotyps ($p=0,19$) ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Bei Patienten der Subgruppe F0-F2 (MWD [95%-KI] der Meta-Analyse: -79,33 [-141,39;-17,26]) war der Vorteil von Simeprevir signifikant, bei Patienten der Subgruppe F3-F4 (MWD [95%-KI] der Meta-Analyse: 16,68 [-88,28;121,65]) nicht signifikant. Bezüglich des Genotyps zeigten die Punktschätzer beider Subgruppen zugunsten von Simeprevir, wobei der Effekt bei Patienten mit Genotyp 1b signifikant (MWD [95%-KI] der Meta-Analyse: -97,08 [-167,55;-26,61]) war, bei Patienten mit Genotyp 1a nicht (MWD [95%-KI] der Meta-Analyse: -18,38 [-113,27;76,52]).

Bezüglich des Endpunktes behandlungsbedingte Symptomatik gab es für therapienaive Patienten keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht oder Alter der Patienten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studienteilnehmer wurden in den Studien der EQ-5D und sowie die Arbeitsproduktivität (WPAI) erhoben.

Relapser:

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EQ-5D und des EQ-5D (VAS) in der PROMISE zeigte der Behandlungsunterschied anhand der AUC zwischen den Behandlungsoptionen einen signifikanten Unterschied zugunsten von Simeprevir (MWD [95%-KI] :2,6 [0,7; 4,4] und 352,0 [193,4;510,6]). Hinsichtlich des Geschlechts ergab sich für den EQ-5D ein Hinweis ($p=0,14$) auf eine Interaktion. Beide Subgruppen zeigten in Richtung von Simeprevir (MWD [95%-KI]: 1,0 (1,1) [-1,2;3,3] und 3,9 (1,6) [0,7;7,0]), wobei der Effekt bei den Frauen statistisch signifikant war. Hinsichtlich des Q80K-Polymorphismus zeigte sich für den EQ-5D (VAS) ein Hinweis ($p=0,05$) auf eine Interaktion. Hierbei zeigte sich bei den Patienten ohne Q80K (MWD [95%-KI] : 2,9 (1,0) [1,0;4,8]) ein signifikanter Vorteil zugunsten von Simeprevir, wohingegen es bei den Patienten mit Q80K keinen Unterschied gab (MWD [95%-KI] : 0,2 (3,3) [-6,3;6,7]).

Im Hinblick auf die Arbeitsproduktivität ergab sich bezüglich des WPAI Productivity Score ein signifikanter Unterschied zugunsten von Simeprevir gegenüber der Dual-Therapie (MWD [95%-KI]: -677,4 [-915,9;-439,0]). Ein Hinweis ($p=0,10$) auf eine Effektmodifikation zeigte sich hinsichtlich des Geschlechts. Ein signifikanter Vorteil zeigte sich dabei für beide Subgruppen, wobei der Effekt bei Frauen etwas größer war (MWD [95%-KI]: -464,0 (154,6) [-749,8;-178,1] und -900,7 (214,8) [-1322,8;-478,7]). Eine Effektmodifikation zeigte sich außerdem hinsichtlich des Genotyps und des Q80K-Polymorphismus ($p=0,04$ / $p=0,06$). Der Effekt zugunsten von Simeprevir war für Patienten mit Genotyp 1b (MWD [95%-KI]: -873,4 (153,7) [-1175,2;-571,5]) bzw. ohne Q80K-Polymorphismus (MWD [95%-KI]: -752,7 (128,7) [-1005,2;-500,1]) größer als für Patienten mit Genotyp 1a (MWD [95%-KI]: -354,2 (196,9) [-741,0;32,6]) oder mit Q80K (MWD [95%-KI]: -15,0 (376,4) [-757,9;728,0]). Eine Effektmodifikation zeigte sich außerdem für die Länder-Subgruppen ($p=0,001$).

Non-Responder:

Bei der Betrachtung des EQ-5D (VAS) zeigte der Behandlungsunterschied anhand der AUC zwischen den Behandlungsoptionen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Simeprevir (MWD [95%-KI]:141,1 [13,5;268,7]). Es zeigten sich keine fazitrelevanten Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die betrachteten Subgruppen.

Der EQ-5D zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapien (MWD [95%-KI]:0,7 [-0,8;2,2]). Es zeigten sich keine fazitrelevanten Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die betrachteten Subgruppen.

Der WPAI Productivity Score ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Therapien (MWD [95%-KI]:-122,6 [-306,0;60,9]). Es zeigten sich keine fazitrelevanten Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die betrachteten Subgruppen.

Therapienaive Patienten:

Unter der Behandlung mit Simeprevir ergab sich eine bessere Beurteilung des eigenen Gesundheitszustandes anhand des EQ-5D (VAS). Die Meta-Analyse ergab einen signifikanten Vorteil zugunsten der Triple-Therapie (MWD [95%-KI]: 214,48

[108,16;320,79]). Auch bezüglich des EQ-5D ergab sich ein signifikantes Ergebnis (MWD: [95%-KI]: 1,71 [0,40;3,02]).

Bezüglich des WPAI Productivity Score und ergaben die Meta-Analysen einen signifikanten Vorteil zugunsten der Triple- gegenüber der Dual-Therapie (MWD [95%-KI]: -318,52[-490,09;-146,95]). Hinweise auf eine Interaktion ergaben sich hinsichtlich des Metavir Scores ($p=0,14$) und des Genotyps der Patienten ($p=0,19$). Die Punktschätzer zeigten jeweils beide in Richtung Simeprevir, wobei der Effekt in der Subgruppe der Patienten mit F0-F2 (MWD [95%-KI]: -420,82 [-617,59;-224,05]) bzw. in der Subgruppe der Patienten mit einem Genotyp von 1b (MWD [95%-KI]: -499,23 [-857,52;-140,94]) signifikant war.

Unerwünschte Ereignisse

Die Gesamtraten der UE, der SUE, der Studienabbrüche aufgrund UE und die UE von speziellem Interesse wurden während der ersten 12 Wochen und während der gesamten Behandlungsphase dargestellt.

Relapser:

In der PROMISE waren die Anteile der Patienten mit mindestens einem UE zwischen den Behandlungsoptionen (Triple-Therapie versus Kombinationstherapie ohne Simeprevir) sowohl nach 12 Wochen (96,5% versus 92,5%) als auch am Ende der Behandlungsphase (97,7% versus 94,7%) vergleichbar (OR [95%-KI]: 2,27 [0,90;5,72] und 2,35 [0,77;7,14]). Auch ergaben sich bezüglich der Anteile der Patienten mit mindestens einem SUE keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen (OR [95%-KI] nach 12 Wochen: 0,51 [0,10;2,54] nach der gesamten Behandlungsphase: 0,63 [0,28;1,43]). Die Anzahl der Abbrüche aufgrund UE waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (OR [95%-KI]: 0,76 [0,13;4,63] und 0,43 [0,14;1,29]). In Bezug auf Anämie, psychische Störungen, Infektionen, erhöhte Bilirubinwerte und kutane Reaktion zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (OR [95%-KI] für Anämie während der ersten 12 Wochen bzw. während der gesamten Behandlungsphase: 1,81 [0,80;4,10] bzw. 0,83 [0,47;1,44]; OR [95%-KI] für psychische Störungen: 0,92 [0,60;1,43] bzw. 0,81 [0,53;1,24]; OR [95%-KI] für Infektionen: 1,83 [0,95; 3,54] bzw. 1,21 [0,75;1,97]; OR [95%-KI] für erhöhte Bilirubinwerte: 2,65 [0,75;9,33] bzw. 2,84 [0,81;9,93] und OR [95%-KI]: 1,36 [0,76;2,42] bzw. 1,03 [0,63;1,70]) für kutane Reaktion.

Vorbehandelte Patienten:

Bei Vergleich der Patienten mit Simeprevir versus Telaprevir (91,6% versus 96,6% bzw. 94,7% versus 98,4%) zeigten sich bezüglich der Gesamtrate der UE (OR [95%-KI] nach 12 Wochen: 0,38 [0,20;0,74]; nach der gesamten Behandlungsphase: 0,28 [0,11;0,72]) signifikante Unterschiede zugunsten von Simeprevir. Auch bezüglich der Gesamtrate der SUE (2,1% versus 8,6% bzw. 5,8% versus 14,1%) ergaben sich nach beiden Behandlungszeiträumen signifikante Vorteile zugunsten der Behandlung mit Simeprevir (OR [95%-KI] nach 12 Wochen: 0,23 [0,10;0,50]; nach der gesamten Behandlungsphase: 0,38 [0,22;0,63]). Patienten mit Telaprevir-Behandlung (10,2% nach 12 Wochen bzw. 12,2% während der Behandlungsphase) brachen signifikant öfter aufgrund eines UE die Therapie ab

als Patienten mit Simeprevir-Behandlung (3,2% bzw. 5,0%). Das OR [95%-KI] betrug 0,29 [0,15;0,56] nach 12 Wochen und 0,38 [0,22;0,66] nach der Behandlungsphase. In Bezug auf Anämie (OR [95%-KI] nach 12 Wochen: 0,26 [0,18;0,37]; nach der gesamten Behandlungsphase: 0,48 [0,36;0,66]) und kutanen Reaktionen (OR[95%-KI] nach 12 Wochen: 0,61 [0,44;0,84]; nach der gesamten Behandlungsphase: 0,63 [0,46;0,86]) zeigten sich ebenfalls Vorteile der Simeprevir-Behandlung gegenüber der Telaprevir-Behandlung. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten sich bezüglich der Gesamtrate der psychischen Störungen (OR[95%-KI] nach 12 Wochen: 0,97 [0,70;1,33]; nach der gesamten Behandlungsphase: 0,96 [0,72;1,30]), der Gesamtrate der Infektionen (OR[95%-KI] nach 12 Wochen 0,85 [0,57;1,26]; nach der gesamten Behandlungsphase: 0,81 [0,60;1,11]) und der Gesamtrate der Patienten mit erhöhten Bilirubinwerten (OR[95%-KI] nach 12 Wochen 1,09 [0,64;1,87]; nach der gesamten Behandlungsphase: 0,98 [0,58;1,65]). Bezüglich der betrachteten Subgruppen ergaben sich keine fazitrelevanten Hinweise auf eine Effektmodifikation.

Therapienaive Patienten:

Mit den Studien mit therapienaiven Patienten konnte bezüglich der Gesamtraten der UE, der Gesamtraten der SUE, der Abbrüche aufgrund UE und der UE von speziellem Interesse Meta-Analysen durchgeführt werden. Bezüglich der Gesamtraten der UE und der Gesamtraten der SUE ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (OR [95%-KI] der Meta-Analyse: 0,98 [0,49;1,96] und 0,76 [0,36;1,62] nach 12 Wochen bzw. 0,94 [0,40;2,20] und 0,63 [0,36;1,09] während der gesamten Behandlungsphase). Unter der Triple-Therapie ereigneten sich weniger Abbrüche aufgrund eines UE als unter der Dual-Therapie. Während der ersten 12 Wochen war der Vorteil nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,59 [0,31;1,10]), während der gesamten Studienphase war der Vorteil signifikant (OR [95%-KI]: 0,46 [0,26;0,81]). In den Meta-Analysen der Ergebnisse zu Anämie zeigte sich weder während der 12 Wochen noch während der gesamten Behandlungsphase ein statistisch signifikanter Unterschied (OR [95%-KI]: 1,15 [0,79;1,69] und 0,84 [0,61;1,16]). Auch ergaben die Meta-Analysen bezüglich der psychischen Störungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen (OR [95%-KI]: 1,03 [0,79;1,36] und 0,87 [0,66;1,13]). Bezüglich der Infektionsrate ergab die Meta-Analyse während der ersten 12 Wochen kein signifikantes Ergebnis (OR [95%-KI]: 1,07 [0,67;1,71]) und während der gesamten Behandlungsphase ein Vorteil zugunsten der Triple-Therapie (OR [95%-KI]: 0,74 [0,56;0,99]). Die Meta-Analyse bezüglich der Bilirubinwerte ergab Nachteile für Simeprevir (OR [95%-KI]: 3,10 [1,44;6,67] und 2,74 [1,31;5,74]). In den Meta-Analysen der Ergebnisse zu kutaner Reaktion zeigte sich weder während den ersten 12 Wochen noch während der gesamten Behandlungsphase ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen (OR [95%-KI]: 1,15 [0,79;1,69] und 1,20 [0,89;1,62]).

Weder für die Relapser noch für die therapienaiven Patienten zeigten sich fazitrelevante Effektmodifikationen für die betrachteten Subgruppenanalysen.

4.3.2 Weitere Unterlagen

Aus Abschnitt 4.3.1 geht hervor, dass für die folgenden Fragestellungen keine Evidenz aus RCT vorliegt:

- Ist für Simeprevir (Olysio®) in Kombination mit anderen Arzneimitteln bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotyp 1-Infektion) und mit HIV-Koinfektion, die therapienaiv oder therapieerfahren sind, ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dual-Therapie: Peginterferon alfa in Kombination mit Ribavirin) nachweisbar?
- Ist für Simeprevir (Olysio®) in Kombination mit anderen Arzneimitteln bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotyp 4-Infektion), die therapienaiv oder therapieerfahren sind, ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dual-Therapie: Peginterferon alfa in Kombination mit Ribavirin) nachweisbar?

Wie in Abschnitt 4.2.2 erläutert kann in diesem Fall auf Studien niedrigerer Evidenzstufen zurückgegriffen werden.

Auch für die Behandlung mit Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir +/-Ribavirin bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotyp 1 oder Genotyp 4-Infektion), die therapienaiv oder therapieerfahren sind und für die die Behandlung mit Interferon nicht geeignet ist oder nicht verträglich ist, stehen keine Daten aus RCT zur Verfügung. Auch wenn für diese Patientenpopulation keine Zusatznutzen beansprucht wird, sollen vorhandene Daten für diese Therapiesituation dargestellt werden.

Aus diesem Grund wurde eine Informationsbeschaffung (ohne RCT-Filter) durchgeführt. Die Ergebnisse werden in den folgenden Abschnitten beschrieben.

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Aus Abschnitt 4.3.1.1.4 geht hervor, dass keine RCT vorliegen, die einen indirekten Vergleich für die in Abschnitt 4.3.2 genannten Fragestellungen ermöglichen.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-149: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-150: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-151: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-152: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-153: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.3.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-154: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
nicht zutreffend					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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.

Der Studienstatus ist zum 06.03.2014 abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-155: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
nicht zutreffend	

4.3.2.2.1.2 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 umfassende bibliographische Literaturrecherche vom 24.03. und 05.05.2014 nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel erzielte insgesamt 418 Treffer (ohne Duplikate), die zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien gescreent wurden.

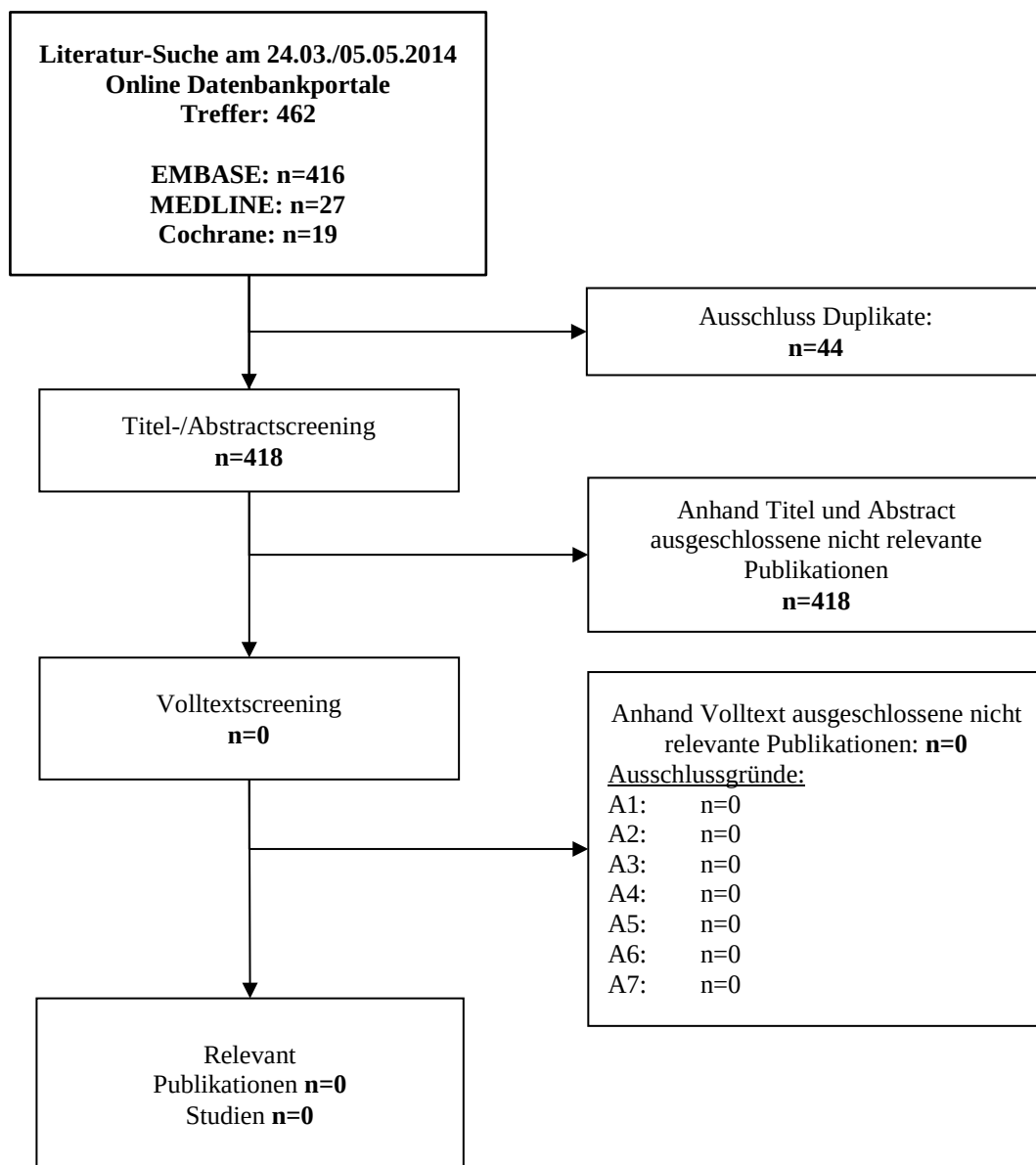


Abbildung 211: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine relevanten Publikationen identifiziert.

4.3.2.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert

wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-156: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche wurde am 06.03.2014 durchgeführt.

4.3.2.2.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-157: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, erste zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweite 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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

4.3.2.2.2 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 4-158: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-159: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-160: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.3.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-161: 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	Therapiearme
TMC435-TiDP16-C212	ja	ja	abgeschlossen	Screening Phase bis zu 6 Wochen Behandlungsphase 24-48 Wochen Follow up bis zu 48 Wochen	Simeprevir 150 mg in Kombination mit RBV und PegIFN α -2a
RESTORE (TMC435HPC3 011)	ja	ja	laufend	Screening Phase bis zu 6 Wochen Behandlungsphase 24-48 Wochen Follow up bis zu 24 Wochen	Simeprevir 150 mg in Kombination mit RBV und PegIFN α -2a
TMC435HPC30 14	nein	ja	laufend	Screening Phase bis zu 6 Wochen Behandlungsphase 12-24 Wochen Follow up bis zu 24 Wochen	Simeprevir 150 mg in Kombination mit RBV und PegIFN α -2a
OPTIMIST-I (TMC435HPC3 017)	nein	ja	laufend	Screening Phase bis zu 6 Wochen Open label-Phase 12 Wochen Follow up bis zu 24 Wochen	Simeprevir 150 mg, Sofosbuvir 400 mg Woche 1-12 Simeprevir 150 mg, Sofosbuvir 400 mg Woche 1-8
OPTIMIST-II (TMC435HPC3 018)	nein	ja	laufend	Screening Phase bis zu 4 Wochen Open label-Phase 12 Wochen Follow up bis zu 24 Wochen	Simeprevir 150 mg, Sofosbuvir 400 mg Woche 1-12

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
COSMOS (TMC435HPC2002)	ja	ja	laufend	Screening Phase bis zu 6 Wochen Behandlungsphase 12-24 Wochen Follow up bis zu 48 Wochen	<u>Kohorte 1:</u> Simeprevir 150 mg +Sofosbuvir+ RBV bis Woche 24 Simeprevir 150 mg +Sofosbuvir bis Woche 24 Simeprevir 150 mg +Sofosbuvir+ RBV bis Woche 12 Simeprevir 150 mg +Sofosbuvir bis Woche 12 <u>Kohorte 2:</u> Simeprevir 150 mg +Sofosbuvir+ RBV bis Woche 24 Simeprevir 150 mg +Sofosbuvir bis Woche 24 Simeprevir 150 mg +Sofosbuvir+ RBV bis Woche 12 Simeprevir 150 mg +Sofosbuvir bis Woche 12
RBV=Ribavirin; PegIFN=Peginterferon alfa					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Studienstatus ist zum 06.03.2014 abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-162: 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
TMC435HPC3014	es liegen keine Ergebnisse vor
TMC435HPC3017	es liegen keine Ergebnisse vor
TMC435HPC3018	es liegen keine Ergebnisse vor

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Die umfassende bibliographische Literaturrecherche vom 24.03. und 05.05.2014 nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel erzielte insgesamt 418 Treffer (ohne Duplikate), die zunächst auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien gescreent wurden.

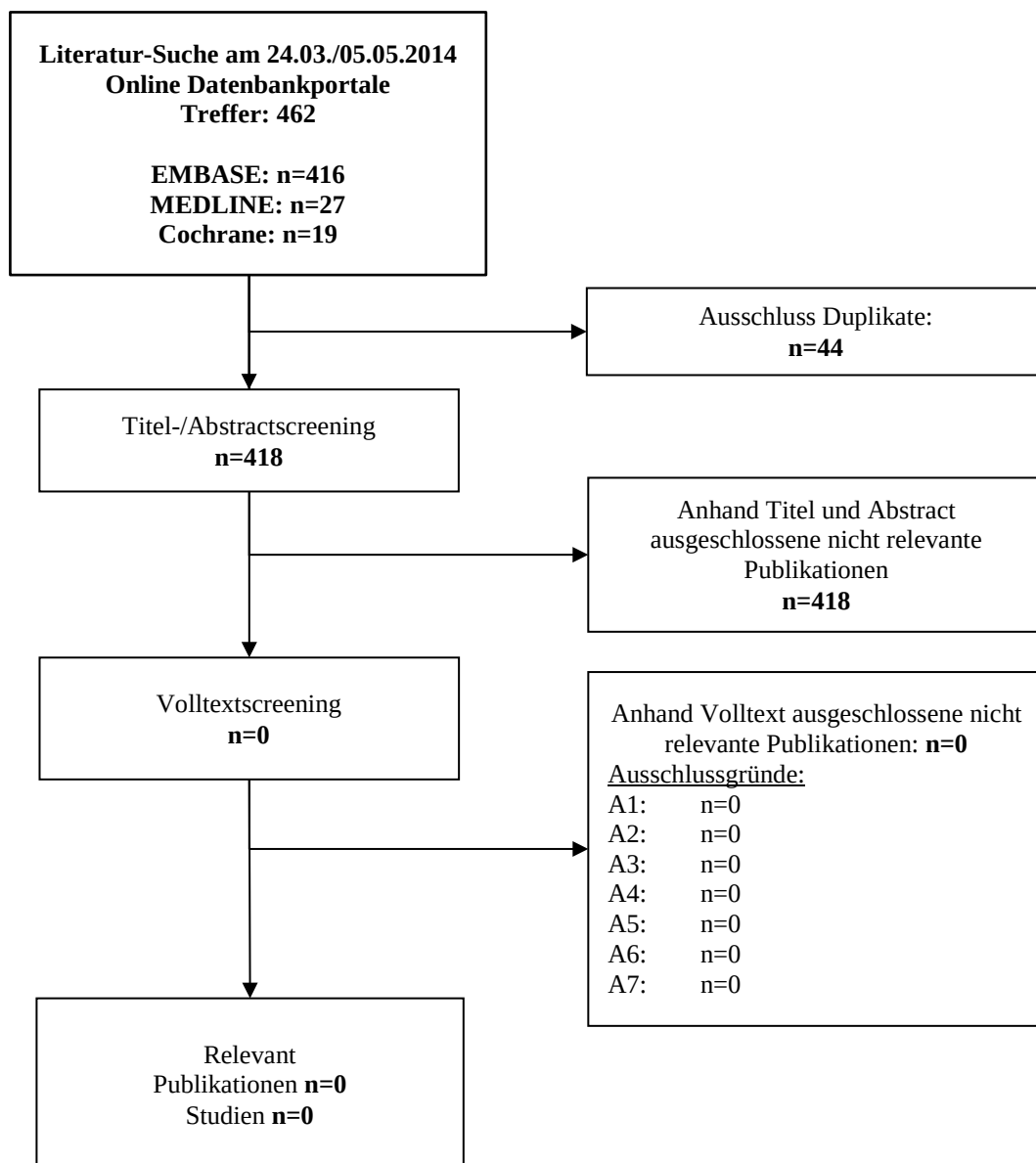


Abbildung 212: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine relevanten Publikationen identifiziert.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert

wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-163: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
TMC435-TiDP16-C212	clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov, 2014e) EudraCT (EudraCT, 0000a) ICTRP (ICTRP, 2012d; ICTRP, 2013c; ICTRP, 2014a) PharmNet.Bund (PharmNet.Bund, 0000b)	ja	nein	abgeschlossen
RESTORE	clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov, 2014b) EudraCT (EudraCT, 0000b) ICTRP (ICTRP, 2014c)	ja	nein	laufend
COSMOS	clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov, 2014a) ICTRP (ICTRP, 2014d)	ja	nein	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche wurde am 06.03.2014 durchgeführt.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien

einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-164: 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)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
nicht zutreffend						
nicht kontrolliert						
TMC435-TiDP16-C212	ja	ja	nein	ja (Janssen Research & Development, 2014a)	ja (clinicaltrials.gov, 2014e) (EudraCT, 0000a) (ICTRP, 2012d; ICTRP, 2013c; ICTRP, 2014a) (PharmNet.Bund, 0000b)	nein
RESTORE	ja	ja	nein	ja (Janssen Research & Development, 2013f)	ja (clinicaltrials.gov, 2014b) (EudraCT, 0000b) (ICTRP, 2014c)	nein
COSMOS	ja	ja	ja*	ja (Janssen Research & Development, 2014b)	ja (clinicaltrials.gov, 2014a) (ICTRP, 2014d)	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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. *Co-Sponsoring der Studie durch Gilead						

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.

Tabelle 4-165: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studie mit Patienten mit einer HIV-Koinfektion						
TMC435- TiDP16- C212	Einarmige, multizentrische und multinationale Phase-III-Studie	Erwachsene (18-70 Jahre) mit bestätigter chronischer HCV- Infektion (Genotyp 1) HIV-1 Koinfektion Therapienaive Patienten oder Vorbehandlung mit PegIFN α -2a oder PegIFN α -2b in Kombination mit RBV (mindestens ein Behandlungszyklus)	N=106 Simeprevir+PegIFN α -2a +RBV bis Woche 12 Danach PegIFN α -2a+RBV (ohne Simeprevir) für Non- Responder sowie Patienten mit Zirrhose bis Woche 48 und für therapienaive Patienten sowie Relapser entweder bis Woche 24 oder 48, je nach Erfüllung des RGT- Kriteriums	Screening: maximal 6 Wochen Behandlungsphase: 24 oder 48 Wochen (Simeprevir, RGT) Follow-up: bis 24 Wochen gesamte Studiendauer: 72 Wochen von Behandlungsbeginn an	Start: 20. September 2011 Ende: 28. August 2013 durchgeführt in 39 Zentren in 7 Ländern.	<u>primärer Endpunkt:</u> Effektivität: Anteil an Patienten mit SVR12 Sicherheit und Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, klinische Labordaten, Vitalparameter und körperliche Befunde <u>patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Patienten mit SVR24

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studie mit Patienten mit HCV Genotyp 4						
RESTORE	Einarmige, multizentrische und multinationale Phase-III-Studie	Erwachsene (18-70 Jahre) mit bestätigter chronischer HCV- Infektion (Genotyp 4) Therapienaive Patienten oder Vorbehandlung mit PegIFN α -2a oder PegIFN α -2b in Kombination mit RBV (mindestens ein Behandlungszyklus)	N=107 Simeprevir+PegIFN α -2a +RBV bis Woche 12 Danach PegIFN α -2a+RBV (ohne Simeprevir) für Non- Responder bis Woche 48 und für therapienaive Patienten sowie Relapser entweder bis Woche 24 oder 48, je nach Erfüllung des RGT-Kriteriums	Screening: maximal 6 Wochen Behandlungsphase: 24 oder 48 Wochen (Simeprevir, RGT) Follow-up: bis 24 Wochen gesamte Studiendauer: 72 Wochen von Behandlungsbeginn an	Start: 16. Februar 2012 Ende: Studie laufend (letzter Datenschnitt: 3. Januar 2014) durchgeführt in 8 Zentren in 2 Ländern	<u>primärer Endpunkt:</u> Effektivität: Anteil an Patienten mit SVR12 <u>patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Patienten mit SVR24 Unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studie mit Null-Respondern und therapienaiven Patienten (interferonfreie Therapie)						
COSMOS	Randomisierte (4 verschiedene Behandlungsarme, alle mit Simeprevir), offene multizentrische Phase-IIa-Studie	Erwachsene Patienten mit bestätigter chronischer HCV-Infektion <u>2 Kohorten</u> Kohorte 1: Null-Responder ohne fortgeschrittene Leberfibrose; Kohorte 2: Null-Responder mit fortgeschrittener Leberfibrose und therapienaive Patienten	<u>Kohorte 1*</u> : 24 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir+RBV: n=24 24 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir: n=15 12 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir+RBV: n=27 12 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir: n=14 <u>Kohorte 2*</u> : 24 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir+RBV: n=30 24 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir: n=16 12 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir+RBV: n=27 12 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir: n=14	Screening-Phase: 6 Wochen 12 oder 24-wöchige Behandlungsphase Nachbehandlungsphase: bis zu 48 Wochen	Laufende Studie; Start: Januar 2012 <u>Kohorte 1:</u> durchgeführt an 20 Zentren in den USA <u>Kohorte 2:</u> durchgeführt an 21 Zentren in den USA	<u>primärer Endpunkt:</u> Effektivität: Anteil an Patienten mit SVR12 <u>patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Patienten mit SVR24 Unerwünschte Ereignisse
RGT=response-guided treatment; RBV=Ribavirin; PegIFN=PegIFN *Dargestellt ist die ITT-Population (randomisierte Patienten, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben): In Kohorte 1 wurde ein Patient randomisiert, der nicht behandelt wurde.						

Tabelle 4-166: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	RGT-Kriterien
TMC435-TiDP16-C212	<u>Woche 1-12:</u> Simeprevir oral 150 mg q.d. PegIFN α -2a subkutan 180 μ g einmal wöchentlich RBV oral 1000 oder 1200 mg/Tag* b.i.d. <u>Woche 13-48:</u> PegIFN α -2a s.c. 180 μ g einmal wöchentlich RBV oral 1000 oder 1200 mg/Tag* b.i.d.	-	-	-	Bei Patienten des Simeprevir-Arms, die HCV-RNA <25 IU/mL (nachweisbar oder nicht nachweisbar) zur Woche 4 und <25 IU/mL (nicht nachweisbar) zur Woche 12 erreichten, wurde die HCV-Therapie zu Woche 24 gestoppt. Alle anderen Patienten erhielten bis Woche 48 RBV und PegIFN α -2a.
RESTORE	<u>Woche 1-12:</u> Simeprevir oral 150 mg q.d. PegIFN α -2a subkutan 180 μ g einmal wöchentlich RBV oral 1000 oder 1200 mg/Tag* b.i.d. <u>Woche 13-48:</u> PegIFN α -2a s.c. 180 μ g einmal wöchentlich RBV oral 1000 oder 1200 mg/Tag* b.i.d.	-	-	-	Bei Patienten des Simeprevir-Arms, die HCV-RNA <25 IU/mL (nachweisbar oder nicht nachweisbar) zur Woche 4 und <25 IU/mL (nicht nachweisbar) zur Woche 12 erreichten, wurde die HCV-Therapie zu Woche 24 gestoppt. Alle anderen Patienten erhielten bis Woche 48 RBV und PegIFN α -2a.
COSMOS	<u>Woche 1-24:</u> Simeprevir oral 150 mg q.d. Sofosbuvir oral 400 mg q.d. RBV oral 1000-1200 mg/Tag als b.i.d.-Regimen*	<u>Woche 1-24:</u> Simeprevir oral 150 mg q.d. Sofosbuvir oral 400 mg q.d.	<u>Woche 1-12:</u> Simeprevir oral 150 mg q.d. Sofosbuvir oral 400 mg q.d. RBV oral 1000-1200 mg/Tag als b.i.d.-Regimen*	<u>Woche 1-12:</u> Simeprevir oral 150 mg q.d. Sofosbuvir oral 400 mg q.d.	Keine RGT
RGT=response-guided treatment; RBV=Ribavirin; PegIFN=Peginterferon alfa; q.d.=quaque die (einmal täglich) *nach Körpergewicht, <75 kg: täglich insgesamt 1000 mg, $\geq$ 75 kg: täglich insgesamt 1200 mg					

Tabelle 4-167: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Geschlecht w / m (%)	Region Europa/ Nordamerika (%)	IL28B Genotyp (%)**		
					CC	CT	TT
Studie mit Patienten mit einer HIV-Koinfektion							
TMC435-TiDP16-C212*	106	46,6 (8,11)	16 (15,1%) / 90 (84,9%)	57 (53,8%) / 49 (46,2%)	28 (26,7)	59 (56,2)	18 (17,1)
Studie mit Patienten mit HCV Genotyp 4							
RESTORE*	107	49,6 (8,35)	23 (21,5%) / 84 (78,5%)	nur Europa	8 (7,5)	61 (57,5)	37 (34,9)
Studie mit Null-Respondern und therapienaiven Patienten (interferonfreie Therapie)							
COSMOS – Kohorte 1							
24 Wochen: Simeprevir+Sofosbuvir+RBV	24	54,3 (9,60)	9 (37,5%) / 15 (62,5%)	nur USA	0	17 (73,9)	6 (26,1)
24 Wochen: Simeprevir+Sofosbuvir	15	52,5 (9,78)	9 (60,0%) / 6 (40,0%)		2 (13,3)	9 (60,0)	4 (26,7)
12 Wochen: Simeprevir+Sofosbuvir+RBV	27	54,7 (8,44)	7 (25,9%) / 20 (74,1%)		3 (11,1)	18 (66,7)	6 (22,2)
12 Wochen: Simeprevir+Sofosbuvir	14	54,1 (8,32)	6 (42,9%) / 6 (42,9%)		0	11 (78,6)	3 (21,4)
COSMOS – Kohorte 2							
24 Wochen: Simeprevir+Sofosbuvir+RBV	30	57,4 (7,09)	9 (30,0%) / 21 (70,0%)	nur USA	8 (26,7)	16 (53,3)	6 (20,0)
24 Wochen: Simeprevir+Sofosbuvir	16	57,4 (7,09)	21 (70,0%) / 7 (43,8%)		2 (12,5)	12 (75,0)	2 (12,5)
12 Wochen: Simeprevir+Sofosbuvir+RBV	27	57,3 (6,79)	7 (25,9%) / 20 (74,1%)		4 (14,8)	15 (55,6)	8 (29,6)
12 Wochen: Simeprevir+Sofosbuvir	14	57,4 (4,70)	4 (28,6%) / 10 (71,4%)		4 (28,6)	6 (42,9)	4 (28,6)
*Einarmige Studie; **IL28B-Genotyp nicht für alle Patienten verfügbar							

Tabelle 4-168: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	HCV-RNA <800.000 IU/mL / ≥800.000 IU/mL (%)	HCV-Genotyp n (%)	Teilnehmer mit Zirrhose ja / nein (%)**	Studienabbrecher (%)**
Studie mit therapienaiven Patienten (mit einer HIV-Koinfektion)					
TMC435-TiDP16-C212*	106	15 (14,1%) / 91 (85,8%)	1a: 87 (82,1%) / 1b: 18 (17,0%) / 1d: 1 (0,9%)	13 (13,1%) / 86 (86,9%)	9 (8,5%)
Studie mit Patienten mit HCV Genotyp 4					
RESTORE *	107	43 (40,1%) / 64 (59,8%)	4: 8 (7,5%) / 4a: 45 (42,5%) / 4c: 1 (0,9%) / 4d: 25 (23,6%) / 4e: 3 (2,8%) / 4f: 4 (3,8%) / 4h: 3 (2,8%) / 4k: 4 (3,8%) / 4o: 3 (2,8%) / 4q: 2 (1,9%) / 4r: 8 (7,5%)	[keine Angabe]	3 (2,8%)
Studie mit Null-Respondern und therapienaiven Patienten (interferonfreie Therapie)					
COSMOS – Kohorte 1					
24 Wochen: Simeprevir+Sofosbuvir+RBV	24	1 (4,2%) / 23 (95,8%)	1a: 20 (83,3%) / 1b: 4 (16,7%)	[keine Angabe]	4 (16,7%)
24 Wochen: Simeprevir+Sofosbuvir	15	0 / 15 (100,0%)	1a: 11 (73,3%) / 1b: 4 (26,7%)		1 (6,7%)
12 Wochen: Simeprevir+Sofosbuvir+RBV	27	1 (3,7%) / 26 (96,3%)	1a: 21 (77,8%) / 1b: 6 (22,2%)		0
12 Wochen: Simeprevir+Sofosbuvir	14	0 / 14 (100,0%)	1a: 10 (71,4%) / 1b: 4 (28,6%)		0
COSMOS – Kohorte 2					
24 Wochen: Simeprevir+Sofosbuvir+RBV	30	9 (30,0%) / 21 (70,0%)	1a: 23 (76,7%) / 1b: 7 (23,3%)	[keine Angabe]	2 (6,7%)
24 Wochen: Simeprevir+Sofosbuvir	16	1 (6,3%) / 15 (93,8%)	1a: 12 (75,0%) / 1b: 4 (25,0%)		0
12 Wochen: Simeprevir+Sofosbuvir+RBV	27	3 (11,1%) / 24 (88,9%)	1a: 22 (81,5%) / 1b: 5 (18,5%)		0
12 Wochen: Simeprevir+Sofosbuvir	14	1 (7,1%) / 13 (92,9%)	1a: 11 (78,6%) / 1b: 3 (21,4%)		1 (7,1%)
*Einarmige Studie.					
**Information über Zirrhose bei 7 Patienten in der RESTORE-Studie nicht verfügbar.					
***RESTORE und COSMOS noch laufend – RESTORE: Stand 3. Januar 2014; COSMOS: Stand 18. November 2013.					

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

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

Studiendesign

Bei der TMC435-TiDP16-C212-Studie handelt es sich um eine multizentrische, internationale, Phase-III-Studie mit nur einem Behandlungsarm. Durchgeführt wurde die Studie sowohl an therapienativen Patienten, als auch Patienten, die bereits eine Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin abgeschlossen hatten, darauf entweder nicht ausreichend angesprochen hatten (Non-Responder, d. h. partielle und Null-Responder) oder später einen virologischen Relapse hatten (Relapser). Bedingung für die Teilnahme war außerdem eine nachgewiesene Koinfektion mit HIV-1. Als primärer Endpunkt wurde SVR12 (Virusfreiheit 12 Wochen nach tatsächlichem oder geplantem Therapieende) untersucht.

Die RESTORE-Studie ist eine multizentrische, internationale, Phase-III-Studie mit nur einem Behandlungsarm, sowohl mit therapienativen Patienten, als auch an Patienten, die bereits eine Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin abgeschlossen haben und darauf entweder nicht ausreichend angesprochen (Non-Responder, d. h. partielle und Null-Responder) oder später einen virologischen Relapse erlitten (Relapser). Als primärer Endpunkt wurde SVR12 (Virusfreiheit 12 Wochen nach tatsächlichem oder geplantem Therapieende) betrachtet.

Die COSMOS-Studie ist eine randomisierte, offene Phase IIa-Studie, die die Kombination von Simeprevir (12 oder 24-wöchige Gabe) und Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin vergleicht. Die Studie umfasst zwei Kohorten. Kohorte 1 schloss Null-Responder mit einem Metavir-Score von F0-F2 ein, Kohorte 2 schloss sowohl Null-Responder als auch therapienaive Patienten mit Metavir-Score F3-F4 ein. Kohorte 1 wurde nach HCV-Genotyp (1a versus nicht 1a) und nach IL28B-Genotyp (CC, CT, TT) stratifiziert, Kohorte 2 nach HCV-Genotyp (1a versus nicht 1a) und Vorbehandlungsstatus (Null-Responder, Therapie-naive). Als primärer Endpunkt wurde SVR12 (Virusfreiheit 12 Wochen nach tatsächlichem oder geplantem Therapieende) betrachtet.

Sowohl in der TMC435-TiDP16-C212- als auch in der RESTORE-Studie wurden die Teilnehmer mit 150 mg Simeprevir für 12 Wochen in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin für 24 bzw. 48 Wochen behandelt (RGT). Die verkürzte Therapie wurde angewendet für therapienaive Patienten und Relapser, sofern diese in Woche 4 eine HCV-RNA <25 IU/mL (nachweisbar oder nicht nachweisbar) und in Woche 12 eine HCV-RNA <25 IU/mL (nicht nachweisbar) erreichten. In der Studie C212 war die Möglichkeit zur Therapieverkürzung für Patienten mit Leberzirrhose nicht gegeben. Dagegen wurden in der COSMOS-Studie 150 mg Simeprevir 12 oder 24 Wochen lang in Kombination mit Sofosbuvir mit oder ohne Ribavirin verabreicht.

Studienpopulation

Die Population war in allen drei Studien auf Erwachsene mit bestätigter chronischer HCV-Infektion beschränkt. Für Teilnehmer der Studie RESTORE wurde eine HCV-Infektion vom Genotyp 4 vorausgesetzt; für Teilnehmer der TMC435-TiDP16-C212- und der COSMOS-Studie waren nur Teilnehmer mit HCV-Genotyp 1 zulässig. Die TMC435-TiDP16-C212-Studie war auf mit HIV-1-koinfizierte Teilnehmer beschränkt. Von den anderen beiden Studien wurden Teilnehmer mit HIV-Infektion ausgeschlossen. Eingeschlossen wurden in der RESTORE- und der TMC435-TiDP16-C212-Studie Therapienaive, partielle Responder, Null-Responder und Relapser. Dagegen waren in Kohorte 1 der COSMOS-Studie nur Null-Responder, in Kohorte 2 waren Null-Responder und Therapienaive.

Die COSMOS-Studie wurde an einer Allgemeinpopulation durchgeführt, wissend, dass diese schwierige Voraussetzungen für eine Interferonbasierte Therapie mitbringen (u.a. Zirrhose). Es wurden nicht gezielt Patienten mit Interferonintoleranz eingeschlossen, da vermutet wurde, dass bei dieser Population Interferon ohnehin nicht gut wirkt. Daher ist nicht von einem Unterschied zwischen Patienten mit Interferonintoleranz und der gesamten Studienpopulation auszugehen. Die Ergebnisse der Studie sind auch innerhalb dieser schwierigen Population gut. Patienten, die aus einem anderen Grund für Interferon nicht geeignet sind, dürften umso mehr von dieser neuen Behandlungsoption profitieren.

Das mittlere Alter der Patienten lag in der TMC435-TiDP16-C212 und der RESTORE-Studie bei 46,6 bzw. 49,6 Jahren. In Kohorte 1 der COMOS-Studie betrug das mittlere Alter zwischen 52,5 Jahren (24 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir) und 54,7 Jahren (12 Wochen: Simeprevir+Sofosbuvir+RBV); in Kohorte 2 waren alle Behandlungsarme mit einem mittleren Alter von 57,3 bzw. 57,4 Jahren sehr ähnlich. Auf Basis des Alters ist daher von einer großen Übereinstimmung zwischen Studienpopulation und deutscher Zielpopulation auszugehen. In der bundesweiten Kohortenstudie von Hüppe et al. wurden prospektiv epidemiologische und klinische Daten von 10.326 bisher unbehandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C aus 352 Schwerpunktpraxen und -ambulanzen untersucht (Hüppe et al., 2008). Das Alter der Patienten betrug dabei im Mittel 43,4 Jahre, wobei die Dekaden zwischen 30 und 40 Jahren sowie zwischen 40 und 50 Jahren am stärksten vertreten waren. Patienten mit Genotyp 1, die sich über Blutprodukte infiziert hatten, waren mit 52,8 Jahren deutlich älter als Patienten, die sich aufgrund intravenösem Drogenkonsums infiziert hatten.

In der TMC435-TiDP16-C212 und der RESTORE-Studie war der Männeranteil mit 84,9% bzw. 78,5% jeweils höher als der Frauenanteil. In der COSMOS-Studie zeigte sich in beiden Kohorten eine etwas ungleiche Verteilung von Männern und Frauen auf die Studienarme. So waren in Kohorte 1 und 2 jeweils 60,0% bzw. 70,0% der Patienten in der 24-Wochen-Simeprevir+Sofosbuvir-Behandlungsgruppe Frauen, aber nur jeweils 25,9% der Patienten den beiden 12-Wochen-Simeprevir+Sofosbuvir+Ribavirin-Behandlungsgruppen. Für Deutschland ist eine wesentlich höhere Inzidenz der Hepatitis C für Männer als für Frauen beschrieben, so dass diese Verteilung im Wesentlichen der Verteilung der an das RKI übermittelten Hepatitis C-Fälle (Robert Koch-Institut (RKI), 2012; Robert Koch-Institut (RKI), 2013)

(Robert Koch-Institut (RKI), 2012; Robert Koch-Institut (RKI), 2013) und der Analyse von Hüppe et al. (2008) entspricht.

Der Großteil (53,8%) der Patienten, die an der TMC435-TiDP16-C212-Studie teilnahmen, lebte in Europa. Die RESTORE wurde vollständig in Europa durchgeführt, die COSMOS-Studie vollständig in den USA. Insgesamt ist daher von einer hohen Übereinstimmung zwischen Studienpopulation und deutscher Zielpopulation auszugehen, bzw. eine Vergleichbarkeit zu Deutschland scheint naheliegend.

In beiden einarmigen Studien trat die CT-Variante des IL28B-Genotyps mit 56,2% (TMC435-TiDP16-C212) bzw. 57,5% (RESTORE) am häufigsten auf. In der COSMOS-Studie war sowohl in Kohorte 1 als auch in Kohorte 2 die Verteilung von Patienten mit verschiedenen IL28B-Varianten auf die vier Studienarme relativ ausgeglichen. Allerdings waren in Kohorte 1 in der 24-Wochen- und in der 12-Wochen-Behandlungsgruppe jeweils mit Ribavirin gar keine Patienten mit Variante CC vertreten. Die häufigste Variante war in beiden Kohorten behandlungsarmübergreifend CT. In der Analyse von Hüppe et al. war der IL28B-Genotyp CC mit 58,9% der häufigste unter Genotyp 1- oder 4-Infizierten, bei denen eine IL28B-Bestimmung durchgeführt wurde (CT: 30,3%; TT: 10,8%).

Der Anteil an Patienten mit zu Beginn der Therapie hohem HCV-RNA-Level im Plasma (definiert als ≥ 800.000 IU/mL) lag in der TMC435-TiDP16-C212-Studie bei 85,8% und in der RESTORE-Studie bei 59,8%. Auch in der COSMOS-Studie hatte der Großteil der Patienten in beiden Kohorten über alle Studienarme hinweg ein hohes HCV-RNA-Level. In der TMC435-TiDP16-C212-Studie traten 3 verschiedene der HVC-Genotyp-Varianten auf: 1a (82,1%), 1b (17,0%), 1d (0,9%). Bei den mit HCV vom Genotyp-4 infizierten Patienten in der RESTORE-Studie traten 11 verschiedene Varianten auf; am häufigsten war Variante 4a (42,5%), gefolgt von 4d (23,6%). In der COSMOS-Studie waren nur Genotyp 1a und 1b vertreten. Dabei war Variante 1a behandlungsarmübergreifend in beiden Kohorten mit durchgehend über 70% die häufigere Variante.

Die Zahl der Studienabbrecher lag in der TMC435-TiDP16-C212-Studie bei 8,5%. Die RESTORE- und COSMOS-Studie waren beide noch nicht abgeschlossen. Bis zum Datenschnitt (3. Januar 2014) der Zwischenanalyse RESTORE, die der Darstellung der Studienergebnisse in diesem Dossier zu Grunde liegt, brachen 2,8% der Patienten ab. In der COSMOS-Studie brach im 24-Wochen-Arm mit Ribavirin in Kohorte 1 und Kohorte 2 ein Anteil von 16,7% bzw. 6,7% der Patienten die Behandlung ab. Außerdem gab es in Kohorte 1 zwei Abbrecher (13,3 %) im 24-Wochen-Arm ohne Ribavirin und in Kohorte 2 einen Abbrecher (6,3%) im 24-Wochen-Arm ohne Ribavirin. In den 12 Wochen Studienarmen (Kohorte 1 und 2) wurden keine Abbrecher verzeichnet (Datenschnitt: 18. November 2013).

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Fragestellungen der Studiendesigns durch die grundsätzlich vergleichbaren Patientenpopulationen gegeben.

4.3.2.3.3 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 4-169: 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			
TMC435-TiDP16-C212	kA*	kA*	nein	nein	ja	ja	kA**
RESTORE	kA*	kA*	nein	nein	ja	ja	kA**
COSMOS	ja	nein	nein	nein	ja	ja	niedrig
*Kriterium nicht zutreffend, da es sich bei TMC435-TiDP16-C212 und RESTORE um einarmige Studien handelt.							
**Verzerrungspotenzial ist nicht zu bewerten.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

TMC435-TiDP16-C212 und RESTORE sind einarmige Studien, also nicht randomisiert. Deshalb ist das Verzerrungspotenzial nicht zu bewerten. Bei beiden Studien lagen ansonsten keinerlei Hinweise auf verzerrende Aspekte oder ergebnisabhängige Berichterstattung vor.

Bei der COSMOS handelt es sich um eine randomisierte Studie mit vier Behandlungsarmen, wobei die Patienten in allen vier Armen Simeprevir und Sofosbuvir erhielten, entweder mit oder ohne Ribavirin und für eine unterschiedliche Behandlungsdauer. Somit hat die Studie keine relevante Vergleichsgruppe. Eine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studienebene ist nicht möglich: Die Studie war zwar offen, d. h. es wurde also keine Verblindung vorgenommen. Dennoch ist für die objektiv gemessenen Endpunkte (SVR) keine größere Verzerrung zu erwarten. Bei Endpunkten mit subjektiven Aspekten (UE) ist hingegen eine Verzerrung möglich.

4.3.2.3.4 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden.

Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-170: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität*	Behandlungsbedingte Symptomatik	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SVR	Unerwünschte Ereignisse
TMC435-TiDP16-C212	nein	nein	nein	ja	ja
RESTORE	nein	nein	nein	ja	ja
COSMOS	nein	nein	nein	ja	ja
*im Rahmen der Erfassung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse TMC435-TiDP16-C212: keine Todesfälle RESTORE: keine Todesfälle COSMOS: 1 Todesfall während der Behandlungsphase, 1 Todesfall während der follow-up Phase (beide nicht auf die Behandlung bezogen)					

4.3.2.3.4.1 SVR – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-171: Operationalisierung von SVR - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TMC435-TiDP16-C212	- Anteil geheilte Patienten: Erreichte sustained virologic response/SVR (nicht nachweisbare HCV-RNA von unter 25 IU/mL), gemessen 12 Wochen nach geplantem Therapieende - Anteil geheilte Patienten: Erreichte sustained virologic response/SVR (nicht nachweisbare HCV-RNA), gemessen 24 Wochen nach geplantem Therapieende
RESTORE	Anteil geheilte Patienten: Erreichte sustained virologic response/SVR (nicht nachweisbare HCV-RNA von unter 25 IU/mL), gemessen 12 Wochen nach geplantem Therapieende
COSMOS	- Anteil geheilte Patienten: Erreichte sustained virologic response/SVR (nicht nachweisbare HCV-RNA von unter 25 IU/mL), gemessen 12 Wochen nach geplantem Therapieende - Anteil geheilte Patienten: Erreichte sustained virologic response/SVR (nicht nachweisbare HCV-RNA), gemessen 24 Wochen nach geplantem Therapieende

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

TMC435-TiDP16-C212 und RESTORE:

Da die Einstufung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotentials für nichtrandomisierte Studien generell als „hoch“ erfolgt, wird für die beiden einarmigen Studien das Verzerrungspotenzial auch für alle Endpunkte als „hoch“ bewertet.

COSMOS:

Aufgrund der objektiven Messbarkeit des Endpunkts, wird für SVR – trotz mangelnder Verblindung – von einem nur geringen Verzerrungspotential ausgegangen.

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 4-172: Ergebnisse für SVR12 - weitere Untersuchungen

Studie Gruppe	N	n (%)
Studie mit Patienten mit einer HIV-Koinfektion		
TMC435-TiDP16-C212		
Gesamt	106	78 (73,6)
-Therapienaive	53	42 (79,2)
-Relapser	15	13 (86,7)
-Partial Responder	10	7 (70,0)
-Null Responder	28	16 (57,1)
Studie mit Patienten mit HCV Genotyp 4		
RESTORE		
Gesamt	107	70 (65,4)
-Therapienaive	35	29 (82,9)
-Relapser	22	19 (86,4)
-Partial Responder	10	6 (60,0)
-Null Responder	40	16 (40,0)
Studie mit Null-Respondern und therapienaiven Patienten (interferonfreie Therapie)		
COSMOS Kohorte 1 (Null-Responder)		
24 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir+RBV	24	19 (79,2)
24 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir	15	14 (93,3)
12 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir+RBV	27	26 (96,3)
12 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir	14	13 (92,9)
COSMOS Kohorte 2 (Null-Responder und therapienaive Patienten)		
24 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir+RBV	30	28 (93,3)
24 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir	16	16 (100,0)
12 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir+RBV	27	25 (92,6)
12 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir	14	13 (92,9)
RBV: Ribavirin		

Der Anteil mit Virusfreiheit 12 Wochen nach geplantem Therapieende bei Patienten mit einer HIV-Koinfektion in der Studie TMC435-TiDP16-C212 lag insgesamt bei 73,6%. Bei Patienten, die zuvor bereits eine Behandlung erfuhren und einen Relapse hatten, lag der Anteil der Patienten mit einer SVR12 sogar bei 86,7%. Dagegen lag bei den Null-Respondern der Anteil mit SVR12 bei 57,1%.

Von den Patienten mit HCV-Genotyp 4 in der RESTORE-Studie erreichte ein Anteil von 65,5% eine SVR12. Dabei war unter den therapienaiven Patienten, der Anteil mit 82,9% am höchsten. Am niedrigsten war mit 40,0% der Anteil mit SVR12 bei den Null-Respondern.

In der Studie mit interferonfreier Therapie (COSMOS), betrug der Anteil der Patienten in Kohorte 1 (Null-Responder), die eine SVR12 erreichten, zwischen 79,2% (nach der 24-wöchigen Simeprevir+Sofosbuvir+RBV-Behandlung) und 96,3% (nach der 12-wöchigen Simeprevir+Sofosbuvir+RBV-Behandlung). Von den Patienten in Kohorte 2 (Null-Responder

und Therapienaive) erreichten zwischen 92,6% (nach der 12-wöchigen Simeprevir+Sofosbuvir+RBV-Behandlung) und 100% (24-wöchigen Simeprevir+Sofosbuvir-Behandlung) eine SVR12.

Tabelle 4-173: Ergebnisse für SVR24 - weitere Untersuchungen

Studie Gruppe	N	n (%)
Studie mit Patienten mit einer HIV-Koinfektion		
TMC435-TiDP16-C212		
Gesamt	106	77 (72,6)
-Therapienaive	52	42 (79,2)
-Relapser	15	13 (86,7)
-Partial Responder	10	7 (70,0)
-Null Responder	28	15 (53,6)
Studie mit Null-Respondern und therapienaiven Patienten (interferonfreie Therapie)		
COSMOS Kohorte 1 (Null-Responder)		
24 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir+RBV	24	19 (79,2)
24 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir	15	14 (93,3)
12 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir+RBV	27	26 (96,3)
12 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir	14	13 (92,9)
RBV: Ribavirin		

Von den HIV-koinfizierten Patienten (TMC435-TiDP16-C212-Studie), waren alle Patienten, die SVR12 gezeigt hatten, auch 24 Wochen nach Behandlungsende noch virusfrei, bis auf einen Patienten (ein Nullresponder).

Zum Zeitpunkt der zitierten Interim-Analyse der laufenden RESTORE-Studie an Patienten mit HCV-Genotyp 4 lagen SVR24 Daten noch nicht für die gesamte Studienpopulation vor. Dies trifft auch auf die Kohorte 2 in der COSMOS-Studie zu.

Alle Patienten in Kohorte 1 der COSMOS Studie haben den Zeitpunkt der SVR24-Messung passiert, die Raten der SVR24 und SVR12 weisen in keinem der Behandlungsarme einen Unterschied auf.

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

4.3.2.3.4.2 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-174: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TMC435-TiDP16-C212	• Anzahl/Anteile Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis • Anzahl/Anteile Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis • Anzahl/Anteile der Patienten, die die Medikation (alle) aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen hat • Weitere unerwünschte Ereignisse: ○ Anämie ○ Psychische Störungen ○ Infektionen ○ Erhöhte Bilirubinwerte ○ kutane Reaktion • Die Ereignisse werden während der 12 Wochen und der gesamten Behandlungsdauer erhoben
RESTORE	• Anzahl/Anteile Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis • Anzahl/Anteile Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis • Anzahl/Anteile der Patienten, die die Medikation (alle) aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen hat • Weitere unerwünschte Ereignisse: ○ Anämie ○ Psychische Störungen ○ Infektionen ○ Erhöhte Bilirubinwerte ○ kutane Reaktion - Die Ereignisse werden während der 12 Wochen und der gesamten Behandlungsdauer erhoben
COSMOS	• Anzahl/Anteile Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis • Anzahl/Anteile Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis • Anzahl/Anteile der Patienten, die die Medikation (alle) aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen hat • Weitere unerwünschte Ereignisse: ○ Anämie ○ Psychische Störungen ○ Infektionen ○ Erhöhte Bilirubinwerte ○ kutane Reaktion • Die Ereignisse werden während der 12 Wochen und der gesamten Behandlungsdauer erhoben

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

TMC435-TiDP16-C212 und RESTORE:

Da die Einstufung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotentials für nichtrandomisierte Studien generell als „hoch“ erfolgt, wird für die beiden einarmigen Studien das Verzerrungspotenzial auch für alle Endpunkte als „hoch“ bewertet.

COSMOS:

Aufgrund der subjektiven Aspekte von manchen unerwünschten Ereignissen, ist für diesen Endpunkt, wegen der mangelnden Verblindung, von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.

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 4-175: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (1) - weitere Untersuchungen

Studie Gruppe	N	n (%)
Studie mit Patienten mit einer HIV-Koinfektion		
TMC435-TiDP16-C212		
UE 12 Wochen* Behandlungsphase	106	102 (96,2) 103 (97,2)
SUE 12 Wochen* Behandlungsphase	106	6 (5,7) 11 (10,4)
Abbruch aufgrund UE 12 Wochen* Behandlungsphase	106	5 (4,7) 5 (4,7)
Studie mit Patienten mit HCV Genotyp 4		
RESTORE*		
UE 12 Wochen* Behandlungsphase	107	105 (98,1) 107 (100,0)
SUE 12 Wochen* Behandlungsphase	107	5 (4,7) 8 (7,5)
Abbruch aufgrund UE 12 Wochen* Behandlungsphase	107	1 (0,9) 3 (2,8)
Studie mit Null-Respondern und therapienaiven Patienten (interferonfreie Therapie)		
COSMOS (Kohorte 1 und Kohorte 2)**		
UE Gesamt 24 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir+RBV 24 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir 12 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir+RBV 12 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir	167 54 31 54 28	146 (87,4) 51 (94,4) 29 (93,5) 29 (93,5) 20 (71,4)
SUE Gesamt 24 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir+RBV 24 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir 12 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir+RBV 12 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir	167 54 31 54 28	4 (2,4) 3 (5,6) 1 (3,2) 0 0
Abbruch aufgrund UE Gesamt 24 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir+RBV 24 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir 12 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir+RBV 12 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir Kohorte 1 24 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir+RBV 24 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir 12 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir+RBV 12 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir	167 54 31 54 28 80 24 15 27 14	4 (2,4) 2 (3,7) 2 (6,5) 0 0 2 (2,5) 1 (4,2) 1 (6,7) 0 0

Studie Gruppe	N	n (%)
Kohorte 2	87	2 (2,3)
24 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir+RBV	30	1 (3,3)
24 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir	16	1 (6,3)
12 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir+RBV	27	0
12 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir	14	0
RBV: Ribavirin *Patienten in der TMC435-TiDP16-C212- und der RESTORE-Studie erhielten nur in den ersten 12 Wochen Simeprevir als Teil der Intervention. **Für die COSMOS-Studie sind die UE und die SUE, die während der Behandlungsphase auftraten dargestellt (gepoolt für beide Kohorten, da im Zwischenbericht, der die Grundlage für die Studienergebnisse im Dossier bildet, nur so verfügbar).		

In der Studie an HIV-Koinfizierten Patienten (TMC435-TiDP16-C212-Studie) hatten 96,2% der Patienten innerhalb der ersten 12 Wochen (Behandlungsphase mit Simeprevir) und 97,2% innerhalb der gesamten Behandlungsphase ein unerwünschtes Ereignis. 5,7% (bis 12 Wochen) bzw. 10,4% (gesamte Behandlungsphase) hatten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Die Studientherapie wurde von 4,7% der HIV-koinfizierten Patienten aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen.

In der Studie mit HCV-Genotyp-4-Patienten (RESTORE) berichteten 98,1% ein unerwünschtes Ereignis während der Behandlung mit Simeprevir; im Verlauf der gesamten Behandlungsphase erfuhren schließlich alle Patienten ein unerwünschtes Ereignis. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden für einen Anteil von 4,7% (bis 12 Wochen) bzw. 7,5% (gesamte Behandlungsphase) berichtet. Insgesamt 2,8% der Patienten brachen innerhalb der Behandlungsphase die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab.

Für die Studie mit interferonfreier Therapie (COSMOS) wurde insgesamt ein Anteil von 87,4% von Patienten mit unerwünschtem Ereignis während der Behandlungsphase berichtet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfuhren 4 (2,4%) Patienten. Ebenso viele Patienten brachen die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Keine der schweren unerwünschten Ereignisse bzw. Abbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses betrafen Patienten, die eine 12-wöchige Behandlung erhielten.

Tabelle 4-176: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (2) - weitere Untersuchungen

Studie Gruppe	N	n (%)
Studie mit Patienten mit einer HIV-Koinfektion		
TMC435-TiDP16-C212		
Anämie 12 Wochen* Behandlungsphase	106	22 (20,8) 35 (33,0)
Psychische Störung 12 Wochen* Behandlungsphase	106	51 (48,1) 63 (59,4)
Erhöhtes Bilirubin 12 Wochen* Behandlungsphase	106	5 (4,7) 5 (4,7)
Infektionen 12 Wochen* Behandlungsphase	106	36 (34,0) 55 (51,9)
Kutane Reaktion 12 Wochen* Behandlungsphase	106	17 (16,0) 29 (17,9)
Studie mit Patienten mit HCV Genotyp 4		
RESTORE*		
Anämie 12 Wochen* Behandlungsphase	107	10 (9,3) 19 (17,8)
Psychische Störung 12 Wochen* Behandlungsphase	107	35 (32,7) 45 (42,1)
Erhöhtes Bilirubin 12 Wochen* Behandlungsphase	107	2 (1,9) 2 (1,9)
Infektionen 12 Wochen* Behandlungsphase	107	15 (14,0) 33 (30,8)
Kutane Reaktion 12 Wochen* Behandlungsphase	107	15 (14,0) 25 (23,4)

Studie Gruppe	N	n (%)
Studie mit Null-Respondern und therapienaiven Patienten (interferonfreie Therapie)		
COSMOS (Kohorte 1 und Kohorte 2)**		
Anämie		
Gesamt	167	24 (14,4)
24 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir+RBV	54	16 (29,6)
24 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir	31	1 (3,2)
12 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir+RBV	54	7 (13,0)
12 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir	28	0
Psychische Störung		
Gesamt	167	34 (20,4)
24 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir+RBV	54	14 (25,9)
24 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir	31	2 (6,5)
12 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir+RBV	54	11 (20,4)
12 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir	28	7 (25,0)
Erhöhtes Bilirubin		
Gesamt	167	12 (7,2)
24 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir+RBV	54	6 (11,1)
24 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir	31	1 (3,2)
12 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir+RBV	54	5 (9,3)
12 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir	28	0
Infektionen		
Gesamt	167	47 (28,1)
24 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir+RBV	54	21 (38,9)
24 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir	31	10 (32,3)
12 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir+RBV	54	13 (24,1)
12 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir	28	3 (10,7)
Kutane Reaktion		
Gesamt	167	29 (17,4)
24 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir+RBV	54	10 (18,5)
24 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir	31	5 (16,1)
12 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir+RBV	54	11 (20,4)
12 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir	28	3 (10,7)
RBV: Ribavirin		
*Patienten in der TMC435-TiDP16-C212- und der RESTORE-Studie erhielten nur in den ersten 12 Wochen Simeprevir als Teil der Intervention.		
**Für die COSMOS-Studie sind die UE, die während der Behandlungsphase auftraten dargestellt (gepoolt für beide Kohorten, da im Zwischenbericht, der die Grundlage für die Studienergebnisse im Dossier bildet, nur so verfügbar).		

In der Studie mit HIV-Koinfizierten (TMC435-TiDP16-C212-Studie) trat eine Anämie bei 20,8% der Patienten während der Behandlung mit Simeprevir (erste 12 Wochen) auf; während der gesamten Behandlungsphase hatten 33% eine Anämie. Psychische Störungen zeigten sich bei 48,1% der Patienten unter einer Behandlung mit Simeprevir; am Ende der Behandlungsphase waren es 59,4%. Der Anteil der Patienten mit erhöhten Bilirubinwerten betrug 4,7% unter der Behandlung mit Simeprevir sowie während der gesamten Behandlungsphase. Eine Infektion erlitten 34% bzw. 51,9% der HIV-Koinfizierten Patienten (nach 12 Wochen bzw. während der gesamten Behandlungsphase). 16% der HIV-Koinfizierten Patienten litten in der ersten 12 Wochen eine kutane Reaktion und während der gesamten Behandlungsphase 17,9% der Patienten.

Eine Anämie trat in der Studie mit HCV-Genotyp-4-Patienten (RESTORE) innerhalb der ersten 12 Wochen bei 9,3% der Patienten auf. Im Laufe der gesamten Behandlungsphase waren es 17,8%. Psychische Störungen wurden während der Simeprevir-Behandlung von 32,7% der Patienten berichtet, während der gesamten Behandlungsphase waren es 42,1%. Erhöhte Bilirubinwerte traten bei jeweils 1,9% der Patienten unter Behandlung mit Simeprevir sowie während der gesamten Behandlungsphase auf. Der Anteil der Patienten mit einer Infektion belief sich auf 14,0% (bis 12 Wochen) bzw. 20,8% (gesamte Behandlungsphase). 14,0% der Patienten erlitten eine kutane Reaktion unter Behandlung mit Simeprevir und 23,4% während der gesamten Behandlungsphase.

Bei der Studie mit interferonfreier Therapie (COSMOS) wurde für insgesamt 24 (14,4%) Patienten eine Anämie berichtet. Der Anteil der Patienten mit einer psychischen Störung lag insgesamt bei 20,4%. Erhöhtes Bilirubin zeigten insgesamt 12 (7,2%) Patienten, davon alle bis auf einer unter Therapie mit Ribavirin. Eine Infektionen bzw. eine kutane Reaktionen wurden jeweils für 28,1% und 11,4% der Patienten berichtet. Bei den genannten unerwünschten Ereignissen (Anämie, psychische Störungen, erhöhtes Bilirubin, Infektionen und kutane Reaktionen) war der Anteil der betroffenen Patienten in jedem der beiden Behandlungsarme mit Ribavirin jeweils mehr als doppelt so hoch wie im entsprechenden Behandlungsarm ohne Ribavirin.

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

4.3.2.3.4.3 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.3.***

Für die Studien ohne relevante Vergleichsgruppen werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Patienten mit einer HIV-Koinfektion:

Für Patienten, die sowohl mit HCV als auch mit HIV infiziert sind, gab es eine einarmige Studie (TMC435-TiDP16-C212). Diese Studie schloss sowohl therapienaive als auch Null-Responder, Partielle Responder und Relapser ein. Der Anteil mit einer Virusfreiheit 12 Wochen nach geplantem Therapieende lag bei Patienten mit einer HIV-Koinfektion insgesamt bei 73,6% (78 von 106 eingeschlossenen Patienten erreichten die SVR12), wobei die Teilpopulation der Null-Responder bei einer SVR12 von 57,1% den geringsten Anteil hatte und die Teilpopulation der Relapser bei einem SVR12 von 86,7% den größten Anteil aufwiesen. Ähnliche Ergebnisse wurden ebenfalls bezüglich der SVR24 beobachtet (77 (72,6%) von 106 Patienten erreichten die SVR24).

Unter Triple-Therapie mit Simeprevir+Peginterferon alfa+Ribavirin hatten 96,2% der mit HIV-Koinfizierten Patienten nach 12 Wochen und 97,2% innerhalb der gesamten Behandlungsphase ein unerwünschtes Ereignis. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 5,7% (12 Wochen) bzw. 10,4% (gesamte Behandlungsphase) Patienten auf. Die Studientherapie wurde von 4,7% der mit HIV-Koinfizierten Patienten aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse traten zwischen 59,4% (psychische Störungen) und 4,7% (erhöhtes Bilirubin) über die gesamte Behandlungsphase auf. Darüber hinaus zeigte sich während der Behandlungsphase bei 51,9% der Patienten eine Infektion, bei 33,0% der Patienten eine Anämie und bei 17,9% der Patienten eine kutane Reaktion.

Patienten mit Genotyp 4-Infektion:

Für Patienten mit HCV Genotyp 4-Infektion zeigte sich auf der Grundlage einer einarmigen Studie (RESTORE) Daten mit SVR12-Raten von insgesamt 65,4% (70 von 107 Patienten erreichten die SVR12). Die Studie schloss ebenfalls therapienaive (SVR12: 82,9%), Relapser (SVR12: 86,4%), partielle Responder (SVR12: 60,0%) und Null-Responder (SVR12: 57,7%) ein.

Unter Triple-Therapie mit Simeprevir+Peginterferon alfa+Ribavirin hatten 98,1% der Patienten mit HCV Genotyp 4-Infektion nach 12 Wochen und 100% innerhalb der gesamten Behandlungsphase ein unerwünschtes Ereignis. Innerhalb der 12 Wochen wurden bei 4,7% der Patienten und innerhalb der Behandlungsphase bei 7,5% der Patienten ein schwerwiegendes Ereignis beobachtet. Es gab innerhalb der ersten 12 Wochen einen (0,9%) Therapie-Abbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, innerhalb der gesamten Behandlungsphase brachen 3 (2,8%) Patienten ab.

Während der Behandlungsphase traten bei 17,8% der Patienten eine Anämie auf, bei 42,1% der Patienten zeigte sich eine psychische Störung, bei 1,9% der Patienten waren die Bilirubinwerte erhöht, 30,8% der Patienten erfuhren eine Infektion und 23,4% eine kutane Reaktion.

Patienten mit interferonfreier Therapie

Die COSMOS-Studie ist eine randomisierte Studie mit vier Behandlungsarmen, wobei die Patienten in allen vier Armen Simeprevir und Sofosbuvir erhielten, jeweils mit oder ohne Ribavirin und für eine unterschiedliche Behandlungsdauer. Patienten wurden in der mehrarmigen Studie 12 bzw. 24 Wochen mit Sofosbuvir und Simeprevir mit oder ohne Ribavirin behandelt. Die Studie berichtet über Daten von 2 Kohorten (Therapienaive Patienten oder Nullresponder mit einem Metavir-Score von F3 bis F4 (n=87) bzw. Nullresponder mit einem Metavir-Score von F0 bis F1 (n=80)). 79,2% - 96,3% der Patienten in Kohorte 1 hatten eine SVR12 und SVR24 und 92,6% bis 100% der Patienten in Kohorte 2 hatten eine SVR12.

Insgesamt (Kohorte 1 und Kohorte 2) gab es 87,4% (146 von 167) der Patienten mit unerwünschtem Ereignis während der Behandlungsphase. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfuhren 4 (2,4%) Patienten. Ebenso viele Patienten brachen die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab.

In der COSMOS-Studie wurde für insgesamt 24 (14,4%) Patienten eine Anämie berichtet. Der Anteil der Patienten mit einer psychischen Störung lag insgesamt bei 20,4%. Erhöhtes Bilirubin zeigen insgesamt 12 (7,2%) Patienten. Eine Infektionen bzw. eine kutane Reaktionen wurden jeweils für 28,1% und 11,4% der Patienten berichtet.

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.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Simeprevir gegenüber der zVT wurden fünf direkt vergleichende doppelt verblindete Studien identifiziert. All diese Studien sind randomisierte, kontrollierte Studien und entsprechen demnach der Evidenzstufe Ib.

Eingeschlossen waren jeweils Patienten mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 1, die entweder 150 mg Simeprevir oder eine Placebo-Gabe 12 Wochen lang in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin für 24 oder 48 Wochen (RGT) erhielten.

Da sich im Zuge des Zulassungsprozesses neue Erkenntnisse bezüglich der Wirkungsweise von Simeprevir aufgetan haben, wurde das Therapieschema angepasst, so dass sich geringfügige und vernachlässigbare Diskrepanzen ergeben, die post-hoc nicht herausrechenbar sind. Hintergrund der Anpassung des Therapieschemas an eine feste 24wöchige Behandlungsdauer für therapienaive Patienten und Relapser war, dass durch die

damit einhergehenden strikteren Stopp-Regeln eine unnötige Belastung durch eine 48wöchige Therapie mit Peginterferon+Ribavirin vermieden werden kann.

Aus den Aussagen zum Verzerrungspotenzial der Studien sowie dem Verzerrungspotenzial für die einzelnen untersuchten Endpunkte (vgl. Anhang 4-F) lässt sich für alle Studien und Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial feststellen. Die betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und stellen, wie in Abschnitt 4.2.5.2 begründet, patientenrelevante Endpunkte dar.

Die RCT, die ein ähnliches Patientenkollektiv hatten (therapienaiv), sowie vergleichbare Endpunkte, Studiendauer und Therapieschema, wurden bei homogener Datenlage in Meta-Analysen zusammengefasst, so dass Evidenz der Stufe Ia generiert werden kann.

Die Aussagekraft der Nachweise für den Zusatznutzen, der für die Therapie mit Simeprevir, Peginterferon alfa und Ribavirin gegenüber der zVT beansprucht wird, ist somit durch Studien höchster Evidenzstufe für valide, patientenrelevante Endpunkte belegt. Die Ergebnissicherheit der Aussagen ist aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials hoch.

Es wird daher für die Patientengruppe, die in zwei oder mehr Studien untersucht wurden (therapienaive Patienten), ein Beleg für die Aussagen zum Zusatznutzen beansprucht.

Für die Patientengruppe, die nur in einer Studie untersucht wurde (Patienten mit Relapse; vorbehandelte Patienten), werden Hinweise für die Aussagen zum Zusatznutzen beansprucht.

Für weitere Patientengruppen (Genotyp 4, HIV-Koinfektion, interferonunverträgliche Patienten) die gemäß der Zulassung Simeprevir bekommen können, lagen keine RCT vor. Daher wurde für diese Patientengruppen auf Unterlagen niedrigerer Evidenz zurückgegriffen. Bei diesen Studien zu Simeprevir handelt es sich um einarmige Studien (TMC435-TiDP16-C212, RESTORE) oder um Studien, bei der nur ein Behandlungsarm für die Nutzenbewertung relevant ist (COSMOS). Bei diesen eingeschlossenen Studien kann aufgrund des Studiendesigns (keine Verblindung, kein Kontrollarm) eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Der primäre Endpunkt der Studien war die SVR12, die objektiv messbar ist.

Unter Berücksichtigung dieser Aspekte stellen die verfügbaren Studien für Simeprevir bei diesen Patientengruppen eine valide Evidenz dar.

Für die Patientengruppe aus diesen Studien werden im Falle, dass sich für die Endpunkte die im Vergleich zu bestehender Literatur/exemplarischen Kontrollen Unterschiede ergeben, Anhaltspunkte für die Aussagen zum Zusatznutzen beansprucht.

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.

1. Beschreibung des Zusatznutzens für therapienaive Patienten und Patienten mit Relapse

Die hier betrachtete Patientenpopulation schließt erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C mit Genotyp 1 ein, die eine kompensierte Lebererkrankung (einschließlich Zirrhose) aufweist. Dabei werden zunächst die folgenden Patientengruppen betrachtet:

- therapienaive Patienten
- mit Dual-Therapie vorbehandelte Relapse-Patienten

Für therapienaive Patienten sowie für vorbehandelte Relapse-Patienten stellt die duale Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin, die seit 2001/2002 als Kombinationstherapie zur Verfügung steht, die zVT dar. Patienten, die mit dieser Therapie behandelt werden, leiden

jedoch häufig aufgrund der langen Behandlungszeiten. In der Regel müssen die Patienten je nach Ansprechen 48-72 Wochen behandelt werden (Sarrazin et al., 2010). Trotz dieser langen Behandlungsdauer wird das primäre Therapieziel bei Hepatitis C, die SVR und damit die Ausheilung der Virusinfektion, häufig nicht erreicht. Während nur etwa 40-50% der therapienaiven Patienten eine SVR erreichen, liegt die SVR-Rate bei Relapse-Patienten nach erneuter Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin nur noch bei 10-42% und für Non-Responder sogar bei nur etwa 4-38% (Sarrazin et al., 2010; European Association for the Study of the Liver, 2011). Nur selten (d. h. lediglich bei therapienaiven Patienten mit raschem virologischem Ansprechen) kann die Dual-Therapie auf 24 Wochen verkürzt werden (Sarrazin et al., 2010).

Die Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin für eine Dauer von mindestens 48 Wochen stellt zudem für die meisten Patienten eine große Belastung dar, da diese Therapie mit vielen Nebenwirkungen wie z. B. einer erhöhten Infektanfälligkeit, Müdigkeit sowie psychiatrisch/neurologischen Symptomen (insbesondere Depressionen) assoziiert ist. Diese Nebenwirkungen können auch Grund für einen Abbruch der Therapie sein (Dusheiko, 1997; Robert Koch Institut (RKI) und Statistisches Bundesamt, 2003; Manns et al., 2006).

Die Lebensqualität von Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion ist allein schon aufgrund der Symptome der Erkrankung stark eingeschränkt und geht auch mit einer verminderten Leistungsfähigkeit einher (Bayliss et al., 1998; Moser, 2004). Durch die geringen Heilungsraten sowie die Belastung aufgrund der langen Therapiedauer kann sich die Lebensqualität der Patienten noch weiter reduzieren.

Somit besteht ein hoher therapeutischer Bedarf für eine neue Behandlungsoptionen, die

- eine höhere Heilungsrate ermöglicht
- eine Verkürzung der Therapiedauer ermöglicht und damit die durch die Behandlung ausgelöste Belastung senkt
- die Lebensqualität der Patienten verbessert

Dieser Bedarf ist besonders hoch bei Patienten mit Genotyp 1-Infektion und Versagern auf eine Ersttherapie mit Peginterferon alfa in Kombination mit Ribavirin (Relapser oder Non-Responder) sowie für schwierig zu behandelnde Patientengruppen (z.B. Zirrhose-Patienten). Diese Patientengruppen weisen eine besonders niedrige Ansprechraten auf.

Simeprevir hemmt spezifisch die NS3-4A-Serin-Protease, d. h. es bewirkt eine direkte Hemmung der viralen Replikation und wirkt in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin synergistisch gegen die chronische HCV-Infektion. Dadurch wirkt Simeprevir, anders als die Dual-Therapie aus Peginterferon alfa und Ribavirin, nicht nur unspezifisch immunstimulierend, sondern auch direkt virusspezifisch. Diese Wirkungsweise ermöglicht eine Steigerung der Heilungsraten in Patienten mit Genotyp 1-Infektion. Durch den schnellen

Wirkeintritt und das dadurch bedingte rasche virologische Ansprechen kann eine Verkürzung der Therapiedauer erreicht werden (Janssen-Cilag International NV, 2014).

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zVT betrachtet. Sie basieren auf drei direkt vergleichenden Studien für therapienaive Patienten (QUEST-1, QUEST-2, PILLAR), sowie einer direkt vergleichenden Studie für mit interferonbasierter Therapie vorbehandelte Patienten (PROMISE [für Relapse-Patienten]).

Hinsichtlich der Subgruppenanalysen werden im Folgenden nur die fazitrelevanten Effektmodifikationen betrachtet.

SVR12/24

Im Gegensatz zu vielen humanpathogenen Viren wird das Hepatitis C Virus nicht in den Zellkern integriert. Daher ist bei erfolgreicher antiviraler Therapie der chronischen Hepatitis C eine dauerhafte Viruselimination, gleichzusetzen mit einer virologischen Heilung, möglich. Das dauerhafte virologische Ansprechen auf eine antivirale Therapie (sustained virological response – SVR) ist definiert als ein negativer Nachweis von HCV-RNA im Serum sechs Monate nach Therapieende und stellt das primäre Ziel einer antiviralen Therapie der chronischen Hepatitis C dar. In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass eine SVR mit einer Ausheilung der Hepatitis C-Infektion gleichzusetzen ist (Wedemeyer et al., 2012; Manns et al., 2013). In diesem Zusammenhang konnte wiederholt gezeigt werden, dass das Erreichen einer SVR die Progression der Lebererkrankung signifikant verzögert oder aufhebt. Zudem können sich fibrotische Veränderungen des Leberparenchyms und sogar eine frühe Leberzirrhose nach erreichter SVR zurückbilden. Das Erreichen einer SVR war mit einer signifikanten Reduktion sämtlicher leberbezogener Krankheitsendpunkte (Leberinsuffizienz, Leberkarzinom, leberbezogene Mortalität) und sogar der Gesamtmortalität assoziiert, was in Langzeitstudien zum Vergleich von Patienten mit SVR gegen Patienten ohne SVR gezeigt wurde (van der Meer et al., 2012). Die Lebensqualität der Betroffenen verbessert sich signifikant, zum Teil aufgrund einer Verbesserung der mit chronischer Hepatitis C assoziierten Symptomatik, zum Teil aufgrund des Wegfalls von Stigmatisierung und Übertragungsrisiko des Virus auf andere Menschen (European Association for the Study of the Liver, 2011; Pearlman und Traub, 2011; Wedemeyer et al., 2012). Die Dauerhaftigkeit einer SVR wurde in großen Kohortenstudien sowohl für die duale Therapie als auch für die Triple-Therapie mit Proteaseinhibitoren der ersten Generation belegt: In einer 5-Jahres-Follow-up-Studie mit über 1.000 Patienten, die mit Interferon alfa-2b alleine oder in Kombination mit einer Ribavirin-Therapie behandelt wurden, hatten 493 Patienten eine SVR erreicht, von denen 97% im Verlauf von weiteren fünf Jahren ihren HCV-RNA negativen Status behielten. Hochsensitive PCR-Verfahren bestätigten den fehlenden Nachweis von HCV-RNA im Serum, zudem wurde bei SVR-Patienten eine Progression der Lebererkrankung nicht gesehen (McHutchison et al., 2006). Neuere Daten konnten diese Beobachtung auch für eine mit Triple-Therapie erreichte SVR bestätigen (Rutter et al., 2013). Eine sehr hohe Übereinstimmung von Ergebnissen der SVR12 und der SVR24 wurde neben anderen in einer Kohortenstudie mit 573 mit Dual-Therapie behandelten Patienten gezeigt (Martinot-Peignoux et al., 2010).

Mit der bisherigen Standardtherapie, die im vorliegenden Dossier als zVT herangezogen wird (pegyliertes Interferon alfa in Kombination mit Ribavirin), erreichen in etwa die Hälfte der therapienaiven Patienten mit Genotyp 1-Infektion eine SVR (European Association for the Study of the Liver, 2011). Die therapieassoziierte Morbidität, die hohen Therapie-Kosten sowie das Risiko der Krankheitsprogression im Falle eines Therapieversagens unterstreichen eindrücklich die Bedeutung einer möglichst im ersten Anlauf erfolgreichen antiviralen Therapie.

Der Einsatz von Simeprevir zusätzlich zur Dual-Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin hat in allen Studien zu therapienaiven Patienten eine deutliche Steigerung der SVR-Rate gezeigt: In der Studie Pillar erreichten 80,5% der mit Simeprevir behandelten Patienten eine SVR12 (Placebo: 66,2%), in den Studien Quest-1 und Quest-2 jeweils 79,5% bzw. 81,3% (Placebo: jeweils 50%). Eine SVR24 erreichten in der Studie PILLAR 80,5% der mit Simeprevir behandelten Patienten (Placebo: 64,9%), in den Studien Quest-1 und Quest-2 jeweils 79,5% bzw. 80,5% (Placebo: 49,2% bzw. 50,0%). Die Meta-Analyse der Studien PILLAR, QUEST-1 und QUEST-2 zeigte sowohl für den Endpunkt SVR12 (virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende) (OR [95%-KI]: 3,60 [2,52;5,16]) als auch für den Endpunkt SVR24 (virologisches Ansprechen 24 Wochen nach Therapieende) einen statistisch signifikanten Vorteil der Triple-Therapie mit Simeprevir gegenüber der Dual-Therapie (OR [95%-KI]: 3,67 [2,69;5,01]).

Weil die Hepatitis C Infektion vom Genotyp 1 in Europa am weitesten verbreitet ist und gleichzeitig unter allen Genotypen die geringsten SVR Raten auf eine duale Therapie aufweist, macht eine Genotyp 1 Infektion aktuell den Großteil der erfolglos vorbehandelten Patienten aus. Dies gilt für Patienten ohne virologisches Ansprechen auf die Vortherapie (Non-Responder) in gleicher Weise wie für Patienten mit stattgehabtem virologischen Rückfall nach zunächst erfolgreicher Therapie (Relapser). Innerhalb dieser Gruppe erfolglos vorbehandelter Patienten ist der Anteil von Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Leberzirrhose besonders hoch. Diese Patienten haben eine ausgesprochen dringliche Indikation für eine erfolgreiche antivirale Therapie.

Das Entwicklungsprogramm von Simeprevir hat Phase III Studien sowohl für Patienten mit Relapse, als auch vormalige Non-Responder, jeweils mit oder ohne Zirrhose vorgesehen.

So konnte gezeigt werden, dass Patienten, die zuvor einen virologischen Rückfall (Relapse) erlitten hatten (PROMISE), von der Behandlung mit Simeprevir profitierten. Eine SVR12 erreichten 79,2% der mit Simeprevir behandelten Patienten (Placebo: 36,8%), eine SVR24 77,3% (Placebo: 33,7%). Das Ansprechen sowohl 12 Wochen (OR [95%-KI]: 6,76 [4,25; 10,74]) als auch 24 Wochen nach Behandlungsende (OR [95%-KI]: 6,66 [4,20; 10,57]) war statistisch signifikant höher als bei Patienten, die mit einer Dual-Therapie behandelt wurden.

In der PROMISE Studie konnten ebenso wie in den beiden QUEST Studien Patienten im Simeprevir-Arm die Gesamtdauer der Behandlung auf insgesamt 24 Wochen verkürzen, wenn sie die sogenannten response guided treatment (RGT-) Kriterien erfüllten. Diese waren definiert als HCV-RNA <25 (detektierbar oder nicht detektierbar) zu Woche 4 und HCV-

RNA <25 (nicht detektierbar) zu Woche 12. In der PROMISE waren dies 241 (92,7%) von denen 200 (83,0%) eine SVR12 erreichten. In der QUEST-1 erfüllten 224 (84,8%) die RGT-Kriterien, von denen 203 Patienten (90,6 %) eine SVR erreichten. Analog erfüllten in der QUEST-2 Studie 235 Patienten (91,4%) die RGT-Kriterien, von denen 202 (86,0%) eine SVR12 erreichten. In allen Studien bestätigte sich die annähernd komplette Konkordanz von SVR12 und SVR24. In der Betrachtung der Subgruppen / Effektmodifikatoren bleiben die Ergebnisse konsistent. Es ergaben sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen für die Faktoren Geschlecht, Ausgangsviruslast, Stadium der Lebererkrankung (Fibrose, Zirrhose), Genotyp 1 a/b, IL28B, Alter, BMI und Länder d. h. die Behandlung mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin führt unabhängig vom Vorliegen dieser Faktoren zu höheren SVR-Raten als die Dual-Therapie. Dies ist insbesondere im Hinblick auf die Patienten mit hoher Ausgangsviruslast oder weit fortgeschrittener Fibrose bzw. Zirrhose relevant, da diese in der Regel unter Dual-Therapie besonders geringe Heilungsraten aufweisen.

Die Betrachtung der Ergebnisse für SVR zeigte sowohl für therapienaive Patienten als auch für Patienten mit Relapse einen Beleg für eine Effektmodifikation hinsichtlich des Q80K-Polymorphismus. Eine SVR12 erreichten in der Studie PILLAR 80,3% der mit Simeprevir behandelten Patienten ohne Q80K-Polymorphismus (mit Q80K-Polymorphismus: 83,3%). In den Studien Quest-1 und Quest-2 erreichten 87,6% bzw. 82,1% der mit Simeprevir behandelten Patienten eine SVR12 (mit Q80K Polymorphismus: 52,5% bzw. 73,1%). In der Meta-Analyse der Subgruppe der therapienaiven Patienten ohne Q80K-Polymorphismus zeigte sich bezüglich der SVR12 und SVR24 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Triple-Therapie mit Simeprevir. Patienten ohne Q80K-Polymorphismus sprachen signifikant besser auf eine Behandlung mit Triple-Therapie (SVR12) an (OR [95%-KI]: 4,46 [2,39;8,32]). Bei Patienten mit Q80K war der Unterschied nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 1,35 [0,66;2,74]), der Punktschätzer zeigte jedoch ebenfalls zugunsten der Simeprevir-Behandlung. Eine SVR24 erreichten in der Studie PILLAR 80,3% der mit Simeprevir behandelten Patienten ohne Q80K-Polymorphismus (mit Q80K-Polymorphismus: 83,3%). In den Studien Quest-1 und Quest-2 erreichten 87,6% bzw. 81,7% der mit Simeprevir behandelten Patienten eine SVR12 (mit Q80K Polymorphismus: 52,5% bzw. 69,2%). Ein statistisch signifikanter Unterschied für die Behandlung mit Triple-Therapie zeigte sich auch bei Betrachtung der SVR24 für die Subgruppe der Patienten ohne Q80K-Polymorphismus (OR [95%-KI]: 4,46 [2,34;8,50]). Bei Patienten mit Q80K war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 1,35 [0,67;2,73]), jedoch zeigte der Punktschätzer ebenfalls in Richtung Simeprevir.

Auch Patienten mit Relapse hatten ohne Q80K-Polymorphismus (OR [95%-KI]: 8,36 [4,99; 14,02]) bezüglich der SVR12 einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Triple-Therapie. Bei Patienten mit Q80K war der Unterschied nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 2,19 [0,67; 7,17]). Bei Betrachtung der SVR24 war der Unterschied zwischen Patienten ohne Q80K-Polymorphismus ebenfalls statistisch signifikant zugunsten der Triple-Therapie (OR [95%-KI]: 8,08 [4,85; 13,46]), bei Patienten mit Q80K-Polymorphismus nicht (OR [95%-KI]: 2,19 [0,67; 7,17]). Die Punktschätzer der Subgruppe der Patienten mit Q80K-

Polymorphismus zeigten aber jeweils zugunsten der Simeprevir-Behandlung. Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die Effekte in den Subgruppen nicht gegenläufig sind und die Punktschätzer sowohl für die Patienten mit Q80K als auch die Patienten ohne Q80K in Richtung von Simeprevir zeigen.

Zu beachten ist noch, dass die eingeschlossenen Studien nicht dazu angelegt waren, statistisch signifikante Unterschiede in einzelnen Subgruppen zu zeigen. Die Subgruppen wurden post-hoc definiert und die Fallzahlen in den einzelnen Subgruppen waren in einigen Fällen sehr gering, so dass auch keine ausreichende Power vorhanden ist, um statistisch signifikante Effekte zu bekommen. Daher sollten signifikante Effektmodifikation für die SVR und für alle weiteren Endpunkte nur mit Vorsicht interpretiert werden.

Fazit und Ableitung des Zusatznutzens:

Simeprevir ermöglicht durch seine virusspezifische Wirkung eine deutliche Steigerung der Heilungsraten in therapienaiven Patienten und Relapsen mit Genotyp 1-Infektion. Somit kann für therapienaive Patienten im Vergleich zur dualen Therapie mit einer Simeprevir basierten Triple-Therapie der Anteil erfolglos behandelter Patienten deutlich reduziert werden. Gleichzeitig bieten sich für bereits erfolglos mit einer Dual-Therapie behandelte Patienten durch die Hinzunahme von Simeprevir eine neue Therapieoption mit guter Verträglichkeit – dies konnte für Relapser in Phase-III-Studien gezeigt werden. In allen Studien war ein signifikanter Anteil von Patienten mit Leberzirrhose eingeschlossen, so dass dieser Effekt auch an Patienten mit besonders ungünstigen Ausgangsparametern für einen Therapieerfolg gezeigt werden konnte. Zuletzt qualifizierten sich bei therapienaiven Patienten und bei Relapsen der Großteil der Patienten (>85%) für eine Therapieverkürzung auf insgesamt 24 Wochen. Die Möglichkeit einer Therapieverkürzung ist bei einem raschen und kompletten virologischen Ansprechen auf die Therapie gegeben, was einen exzellenten positiven Prädiktor auf das Erreichen einer SVR12 darstellt.

Das Erreichen einer SVR ist assoziiert mit einer Reduktion von leberbezogener Morbidität und Mortalität sowie der Gesamtmortalität. Das langanhaltende virologische Ansprechen stellt eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen bzw. Folgekomplikationen dar. Daher ergibt sich für therapienaive Patienten ohne Q80K-Polymorphismus ein Beleg und für die Relapser ohne Q80K-Polymorphismus ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen im Vergleich zur zVT.

Behandlungsbedingte Symptomatik

Die zVT und bisherige Standardtherapie Peginterferon alfa und Ribavirin ist mit umfangreichen und zum Teil erheblichen behandlungsbedingten Belastungen assoziiert. In Patienten mit chronischer Hepatitis C ist Fatigue sowohl ein Symptom der Erkrankung, als auch eine Nebenwirkung der antiviralen Behandlung (Fried et al., 2002), was im Wesentlichen auf dem Nebenwirkungsspektrum des Interferon alfa beruht (Sarkar et al., 2012). Im Zusammenhang mit chronischen Lebererkrankungen wird Fatigue als komplexe Symptomatik beschrieben und umfasst dabei einen Beschwerdekomples von Lethargie,

Unwohlsein, Abgeschlagenheit bis Erschöpfung (Swain, 2006). Auch zeigen zahlreiche Studien, dass Betroffene mit Hepatitis C häufiger unter Depressionen leiden, sowohl als gesunde Probanden, als auch als Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, die nicht mit HCV infiziert sind (Papafragkakis et al., 2012). Die bisherige Standardtherapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin beeinträchtigt in vielen Patienten Routineaktivitäten und Lebensqualität, was zu vorzeitigem Abbruch der HCV-Behandlung führen kann (Bernstein et al., 2002; Fried et al., 2002; Dittner et al., 2004; Sherman et al., 2011). Darüber hinaus können durch die Therapie der Hepatitis C mit Peginterferon alfa durch Veränderungen im Serotonin-System Depressionen induziert oder verstärkt werden (Zdilar et al., 2000; Bonaccorso et al., 2002; Papafragkakis et al., 2012). Depressive Symptome wurden als unabhängige Faktoren identifiziert, die vermehrt zu vorzeitigem Abbruch der Behandlung mit daraus resultierendem Rückgang der Gesamtrate der SVR führten (Brazier et al., 1993; Fried et al., 2002; Dbouk et al., 2008; Evon et al., 2009).

Ergebnisse für den Fatigue Severity Score

Die Ergebnisse für den FSS Fragebogen zeigten über alle Studien hinweg, dass therapie-naive Patienten unter Triple-Therapie mit Simeprevir bereits nach 36 Wochen von der Therapie profitieren (Absinken der Werte unter den Ausgangswert) und dieser Effekt auch bis Studienende anhält d. h. es kommt zu einer frühen und anhaltenden Verbesserung des Erschöpfungszustandes. Für Patienten, die mit der Dual-Therapie behandelt wurden zeigte sich für die Studie QUEST-1 zu allen Zeitpunkten eine Verschlechterung bzw. keine Veränderung des Erschöpfungszustandes. Die QUEST-2 und PILLAR zeigten erst nach 60 Wochen eine geringe Verbesserung.

Auch für Relapser, die mit der Triple-Therapie behandelt wurden, zeigte sich bereits nach 36 Wochen eine bis zum Studienende anhaltende Verbesserung des Erschöpfungszustandes. Für Patienten, die mit der Dual-Therapie behandelt wurden zeigten sich zu allen Zeitpunkten (Ausnahme Woche 72: -0,1 Punkte) eine Verschlechterung des Erschöpfungszustandes im Vergleich zum Ausgangswert.

Die Veränderungen des behandlungsbedingten Symptoms der Fatigue wurden zudem anhand der AUC über den Gesamtverlauf der Studien von 72 Wochen bestimmt. Therapie-naive Patienten profitierten dabei von der Behandlung mit Simeprevir. Die Bestimmung der AUC in Bezug auf Fatigue während der 72-wöchigen Studienphase zeigte in der Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten der Triple-Therapie mit Simeprevir (MWD [95%-KI] der AUC: -24,12 [-33,47;-14,77]). Für die therapie-naiven Patienten zeigten sich Effektmodifikationen für drei Subgruppen, wobei die Effekte jeweils zugunsten von Simeprevir lagen. Es ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation hinsichtlich des Q80K-Polymorphismus ($p=0,18$). Bei Patienten ohne Q80K zeigte sich ein Vorteil von Simeprevir gegenüber der Dual-Therapie (OR [95%-KI] der Meta-Analyse: -26,80 [-37,00;-16,60]). Bei Patienten mit Q80K war dieser Effekt nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: (-6,81 [-31,53;17,90])). Einen Beleg ($p=0,0005$) auf eine Interaktion gab es hinsichtlich des Metavir Scores. Bei Patienten mit F0-F2 war der Vorteil der Triple-Therapie signifikant (MWD [95%-KI] der Meta-Analyse: -33,74 [-44,40;-23,07]),

bei Patienten der Subgruppe F3-F4 nicht (MWD [95%-KI] der Meta-Analyse: 5,41 [-13,98;24,80]).

Auch Relapser profitierten in Bezug auf Fatigue von der Behandlung mit Simeprevir. Die Analyse über den Verlauf der Studie PROMISE zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil der Triple-Therapie mit Simeprevir im Vergleich zur Dual-Therapie (MWD [95%-KI] der AUC: -29,4 [-43,8;-15,1]). Für Relapser zeigten sich keine signifikanten Interaktionen durch Alter, Metavir Score, Viruslast, Q80K-Polymorphismus oder Genotyp der Patienten. Fazitrelevante Effektmodifikationen ergaben sich nicht.

Ergebnisse für den Depressive Symptom Severity Score

Die Ergebnisse des CES-D Fragebogens zeigten für therapienaive Patienten, dass es in den ersten 24 Wochen in beiden Behandlungsgruppen zu einem Anstieg der depressiven Symptomatik kommt. Deutliche Unterschiede zeigten sich jedoch ab Woche 36 bis Woche 60 (QUEST-1) bzw. am Studienende (QUEST-2). In diesem Zeitraum sanken die Werte bei Patienten unter Triple-Therapie wieder stark ab und verblieben auf Niveau des Ausgangswertes bzw. in der QUEST-2 sogar darunter. Patienten die mit Dual-Therapie behandelt wurden verblieben größtenteils bei erhöhten Werten. Dieser Effekt ist auf die kürzere Therapiedauer mit Simeprevir zurückzuführen. Die Beeinträchtigung der Patienten aufgrund von Depressionen ist daher unter Simeprevir-Behandlung geringer.

Für Relapser zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Auch hier kam es zunächst in beiden Behandlungsgruppen zu einem Anstieg in den ersten 24 Wochen. Ab Woche 36 bis Woche 60 zeigte sich wieder eine deutliche Reduktion auf Niveau des Ausgangswertes für die Patienten, die mit Triple-Therapie behandelt wurden, während Patienten unter Dual-Therapie weiterhin stark erhöhte Werte aufwiesen.

Auch die Veränderungen des behandlungsbedingten Symptoms Depression (gemessen mittels CES-D) wurde zusätzlich anhand der AUC über 72 Wochen bestimmt. Durch die Triple-Therapie ergab sich für therapienaive Patienten eine statistisch signifikante Veränderung der Depressionsbelastung während des Studienverlaufs im Vergleich zur Dual-Therapie. Die Meta-Analyse der Studien QUEST-1 und QUEST-2 ergab einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit Simeprevir (MWD [95%-KI] der AUC: -56,05 [-108,84;-3,27]). Ein Beleg für eine Effektmodifikation ergab sich für den Q80K-Polymorphismus ($p < 0,00001$). Bei Patienten ohne Q80K zeigte sich ein Vorteil zugunsten der Simeprevir-Behandlung (MWD [95%-KI] der Meta-Analyse: -81,34 [-139,24;-23,44]), bei Patienten mit Q80K kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur Dual-Therapie (MWD [95%-KI] der Meta-Analyse: 71,94 [-57,54;201,41]). Hinsichtlich des Metavir Scores ($p = 0,12$) und des Genotyps ($p = 0,19$) ergaben sich ebenfalls je ein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Bei Patienten der Subgruppe F0-F2 (MWD [95%-KI] der Meta-Analyse: -79,33 [-141,39;-17,26]) war der Vorteil von Simeprevir signifikant, bei Patienten der Subgruppe F3-F4 (MWD [95%-KI] der Meta-Analyse: 16,68 [-88,28;121,65]) nicht signifikant. Der Vorteil von Simeprevir gegenüber der Dual-Therapie war bei Patienten mit

Genotyp 1b signifikant (MWD [95%-KI] der Meta-Analyse: -97,08 [-167,55;-26,61]), bei Patienten mit Genotyp 1a nicht (MWD [95%-KI] der Meta-Analyse: -18,38 [-113,27;76,52]).

Ein statistisch signifikanter Vorteil der Triple-Therapie zeigte sich auch für Patienten mit Relapse über den Gesamtverlauf der Studie PROMISE bei Analyse der depressiven Symptomatik (MWD [95%-KI] der AUC: -98,3[-165,7;-30,9]). Für keine der Subgruppen zeigten sich fazitrelevante Interaktionen.

Fazit und Ableitung des Zusatznutzens:

Sowohl für therapienaive Patienten als auch für Relapser waren die Einschränkungen der behandlungsbedingten Symptome Fatigue und Depressionen unter Triple-Therapie geringer als unter Dual-Therapie. Dieser Effekt könnte hauptsächlich darauf zurückgeführt werden, dass die meisten Patienten unter Triple-Therapie die Behandlungsdauer auf 24 Wochen verkürzen konnten und damit die durch die Behandlung ausgelöste Belastung reduziert werden kann.

Bei den therapienaiven Patienten zeigten sich Effektmodifikationen, wobei der Q80K-Polymorphismus zur Beurteilung des Ansprechens auf die Triple-Therapie mit Simeprevir als die entscheidende Modifikation angesehen wird. Dies begründet sich darin, dass der Q80K-Polymorphismus konstant über alle betrachteten Wirksamkeits-Endpunkte¹³ hinweg zu fazitrelevanten Effektmodifikationen führt. Da die Variante Q80K fast ausschließlich bei Genotyp 1a vorkommt, ist die Effektmodifikation durch den Genotyp 1a/1b sehr wahrscheinlich auf denselben zugrundeliegenden biologischen Effekt zurückzuführen.

Aufgrund der statistisch signifikanten Verbesserung des Erschöpfungszustandes und der signifikant verringerten Depressionsbelastung, die sich anhand der AUC zeigten, ergibt sich für therapienaive Patienten ohne Q80K ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen. Für Relapser ergibt sich (unabhängig vom Vorliegen eines Q80K-Polymorphismus) ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zur zVT.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Sowohl chronische HCV-Infektion als auch ihre Behandlung beeinträchtigen die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten. Obwohl die chronische Hepatitis C oft als eine asymptomatische Erkrankung angesehen wird, berichten infizierte Patienten verglichen mit der allgemeinen Bevölkerung eine reduzierte Lebensqualität (Su et al., 2010). Patienten mit chronischer Hepatitis C zeigen eine signifikante Beeinträchtigung des täglichen Lebens, gemessen an der versäumten Arbeitszeit, an Beeinträchtigung der Produktivität sowie alltäglichen Aktivitäten (Su et al., 2010; DiBonaventura et al., 2012). Die Analyse der versäumten Arbeitstage und der Produktivität von 339.456 Angestellten mit und ohne HCV-Infektion zeigte, dass HCV-infizierte Angestellte signifikant mehr Fehltage aufwiesen als die Kontrollgruppe. Die Produktivität dieser Angestellten, gemessen als Arbeitseinheiten pro Stunde, war um 7,5% geringer im Vergleich zur Kontrollkohorte (Su et al., 2010). Entsprechende Ergebnisse zeigte die Auswertung von HCV-Patienten mit dauerhaftem

¹³ Ausgenommen sind die UE, für die es gar keine fazitrelevanten Effektmodifikationen gab

Ansprechen auf antivirale Therapie im Vergleich mit Therapieversagern. Im Durchschnitt 3,7 Jahre nach Therapieende berichteten Patienten, die eine SVR erreicht haben, eine bessere Lebensqualität, wohingegen Therapieversager ein vermehrtes Versäumnis von Arbeitstagen und eine Reduktion der alltäglichen Aktivitäten aufwiesen (John-Baptiste et al., 2009).

Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studienteilnehmer wurden in den Studien PROMISE, PILLAR, QUEST-1 und QUEST-2 der EQ-5D (VAS) und in den Studien PROMISE, QUEST-1, QUEST-2 der WPAI analysiert. In allen Studien außer der PILLAR wurde der EQ-5D (VAS) und WPAI auch mittels AUC berechnet.

Ergebnisse für den EQ-5D und EQ-5D (VAS) Fragebogen

Betrachtet man die Unterschiede der EQ-5D (VAS)-Werte über die gesamte Studiendauer von 72 Wochen, zeigte sich der Unterschied zwischen Behandlung mit Triple- und Dual-Therapie ab Woche 24. Während sowohl bei therapienaiven Patienten (QUEST-1, QUEST-2) als auch bei Patienten mit Relapse (PROMISE) die EQ-5D (VAS)-Werte unter Dual- und Triple-Therapie zuerst sanken, kam es unter Triple-Therapie nach Woche 24 wieder zu einem Anstieg d. h. einer Verbesserung der Lebensqualität. Bereits zur Woche 36 wurde unter Triple-Therapie ein im Vergleich zum Ausgangswert höherer Wert erreicht. Der Anstieg der EQ-5D (VAS)-Werte unter Placebo-Behandlung verlief dagegen langsamer. Das Niveau der Werte unter Triple-Therapie wurde entweder nicht erreicht (PROMISE, QUEST-2), oder erst nach einer Behandlungsdauer von 72 Wochen (QUEST-1). In der Studie PILLAR zeigte sich in beiden Behandlungen zunächst ein Absinken der Lebensqualität zu Woche 12. Während sich unter Simeprevir-Behandlung zur Woche 48 nur noch eine geringere Verschlechterung der Lebensqualität zeigte, war diese unter Dual-Therapie zu diesem Zeitpunkt noch deutlich ausgeprägter. Unter Triple-Therapie lag der Wert zur Woche 72 sogar über dem Ausgangswert. Unter Dual-Therapie wurde über die gesamte Studiendauer keine Verbesserung zum Ausgangswert erreicht.

Die Veränderungen im EQ-5D (VAS) wurden zudem anhand der AUC über den Gesamtverlauf der Studien von 72 Wochen bestimmt. Die Behandlung mit Triple-Therapie zeigte in der Meta-Analyse der Studien QUEST-1 und QUEST-2 für die therapienaiven Patienten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Simeprevir (MWD [95%-KI] der AUC: 214,48 [108,16;320,79]). Fazitrelevante Effektmodifikationen ergaben sich nicht.

Auch Relapser profitierten im Hinblick auf eine Verbesserung der Lebensqualität von der Behandlung mit Simeprevir. Die Veränderung über den Gesamtverlauf der Studie PROMISE (72 Wochen) war statistisch signifikant zugunsten von Simeprevir (MWD [95%-KI] der AUC: 352,0 [193,4;510,6]). Für die Relapser ergab sich ein Hinweis auf eine Interaktion für den EQ-5D (VAS) hinsichtlich des Geschlechts ($p=0,14$). Beide Subgruppen profitierten von der Behandlung mit Simeprevir (MWD [95%-KI]: 1,0 (1,1) [-1,2;3,3] und 3,9 (1,6) [0,7;7,0]), wobei der Effekt bei den Frauen statistisch signifikant war. Hinsichtlich des Q80K-Polymorphismus zeigte sich für den EQ-5D (VAS) ein Hinweis ($p=0,05$) auf eine Interaktion. Hierbei zeigte sich bei den Patienten ohne Q80K (MWD [95%-KI]: 2,9 (1,0) [1,0;4,8]) ein

signifikanter Vorteil zugunsten von Simeprevir, wohingegen es bei den Patienten mit Q80K keinen Unterschied gab (MWD [95%-KI]: 0,2 (3,3) [-6,3;6,7]).

Bei Betrachtung der Unterschiede der EQ-5D-Werte über die gesamte Studiendauer von 72 Wochen zeigte sich der Unterschied zwischen Behandlung mit Triple- und Dual-Therapie bei therapienaiven Patienten (QUEST1, QUEST2) nach Woche 24. Während die Werte und damit die Einschätzung der Lebensqualität unter beiden Behandlungen zunächst sanken, kam es nach Woche 24 unter Therapie mit Simeprevir zu einem schnelleren Anstieg der EQ-5D-Werte. Keine Unterschiede im Verlauf zeigten sich in der Studie PILLAR. Die Veränderungen des EQ-5D wurden ebenfalls anhand der AUC über den Gesamtverlauf von 72 Wochen bestimmt. Die Behandlung mit Triple-Therapie zeigte in der Meta-Analyse der Studien QUEST-1 und QUEST-2 einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Simeprevir (MWD [95%-KI] der AUC: 1,71 [0,40;3,02]). Fazitrelevante Effektmodifikationen ergaben sich nicht.

Patienten mit Relapse profitierten ab Woche 36 stärker von der Behandlung mit Simeprevir. Der Anstieg der EQ-5D-Werte (der Lebensqualität) war stärker als unter Dual-Therapie. Zum Studienende (Woche 72) wurde hier unter Simeprevir-Behandlung das Niveau des Ausgangswertes erreicht, unter Dual-Therapie nicht. Anhand der AUC zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Simeprevir (MWD [95%-KI] der AUC: 2,6 [0,7;4,4]). Für Patienten mit Relapse zeigten sich keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

Ergebnisse für den Work Productivity and Activity Impairment Fragebogen

Zur Beurteilung der Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des WPAI wurden neben der Auswertung des WPAI Productivity Score auch die Fragen dargestellt, wie viel Arbeitszeit wegen gesundheitlicher Probleme in den letzten sieben Tagen versäumt wurde (oder wie stark sich die gesundheitlichen Probleme auf die Fähigkeiten ausgewirkt haben, den normalen täglichen Aktivitäten nachzugehen).

Betrachtet man die Unterschiede des WPAI-Scores über die gesamte Studiendauer von 72 Wochen, zeigte sich unter Triple-Therapie eine schnellere Verbesserung der Einschätzung der Patienten ihrer Arbeitsproduktivität. Die Unterschiede zwischen der Behandlung mit Dual- und Triple-Therapie zeigten sich nach Woche 24. Sowohl bei therapienaiven Patienten (QUEST-1, QUEST-2) als auch bei Patienten mit Relapse (PROMISE) sank bereits nach Woche 24 unter Triple-Therapie die Beeinträchtigung ihrer Arbeitsproduktivität (WPAI Score). Therapienaive Patienten und Patienten mit Relapse unter Dual-Therapie erreichten erst nach 60-72 Wochen ähnliche Werte zur Triple-Therapie.

Die Veränderungen im WPAI-Score wurden zudem anhand der AUC über den Gesamtverlauf der Studien von 72 Wochen bestimmt. Für therapienaive Patienten zeigte sich in der Meta-Analyse der Studien QUEST-1 und QUEST-2 für die Auswertung des WPAI Score (MWD [95%-KI] der AUC: -318,52[-490,09;-146,95] ein statistisch signifikanter Vorteil der Triple-Therapie mit Simeprevir im Vergleich zur Dual-Therapie. Hinweise auf eine Interaktion

ergaben sich für therapienaive Patienten hinsichtlich des Metavir Scores ($p=0,14$) und des Genotyps der Patienten ($p=0,18$). Die Punktschätzer zeigten jeweils beide in Richtung Simeprevir, wobei der Effekt in der Subgruppe der Patienten mit F0-F2 (MWD [95%-KI]: -420,82 [-617,59;-224,05]) bzw. in der Subgruppe der Patienten mit einem Genotyp von 1b (MWD [95%-KI]: -499,23 [-857,52;-140,94]) signifikant war.

Auch für Patienten mit Relapse zeigte die Behandlung mit Simeprevir einen statistisch signifikanten Vorteil, gemessen am WPAI-Score (MWD [95%-KI] der AUC: -677,4 [-915,9;-439,0]). Der Unterschied war sowohl für den WPAI Productivity Score als auch für den WPAI Score zusätzlich auch klinisch relevant (Hedges' g: -0,57 [-0,78;-0,35]). Eine Effektmodifikation zeigte sich hinsichtlich des Genotyps und des Q80K-Polymorphismus. Der Effekt zugunsten von Simeprevir war für Patienten mit Genotyp 1b (MWD [95%-KI]: -873,4 (153,7) [-1175,2;-571,5]) bzw. ohne Q80K-Polymorphismus (MWD [95%-KI]: -752,7 (128,7) [-1005,2;-500,1]) größer als für Patienten mit Genotyp 1a (MWD [95%-KI]: -354,2 (196,9) [-741,0;32,6]) oder mit Q80K (MWD [95%-KI]: -15,0 (376,4) [-757,9;728,0]). Eine Effektmodifikation zeigte sich außerdem für die Länder-Subgruppen ($p=0,001$).

Fazit und Ableitung des Zusatznutzens:

Sowohl für therapienaive Patienten als auch für Relapser zeigte sich unter Behandlung mit Simeprevir über den Gesamtverlauf der Studie hinweg eine bessere Beurteilung des eigenen Gesundheitszustandes, gemessen anhand des EQ-5D und EQ-5D (VAS). Unter Simeprevir-Behandlung gaben therapienaive Patienten und Relapser eine insgesamt geringere Einschränkung ihrer Arbeitsproduktivität und Aktivitäten, gemessen anhand des WPAI an. Die geringere Belastung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Simeprevir-Behandlung über die Gesamtstudiendauer ist wahrscheinlich hauptsächlich auf den schnellen Wirkeintritt von Simeprevir und die dadurch kürzere Therapiedauer zurückzuführen.

Lediglich für den Q80K-Polymorphismus zeigten sich konstant über alle Wirksamkeits-Endpunkte hinweg fazitrelevante Effektmodifikationen. Daher wird die Effektmodifikation durch den Q80K-Polymorphismus als die hier einzig relevante für das Therapieansprechen betrachtet. Aufgrund der statistisch signifikant verbesserten Lebensqualität, die sich anhand der AUC für den EQ-5D (VAS), EQ-5D als auch für den WPAI zeigten, ergibt sich für therapienaive Patienten (unabhängig vom Vorliegen eines Q80K-Polymorphismus) ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen. Für Patienten mit Relaps ohne Q80K ergibt sich ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zur zVT.

Unerwünschte Ereignisse

Gesamtrate und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie Studienabbrüche

Für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zeigte die Meta-Analyse der Studien PILLAR, QUEST-1 und QUEST-2 an therapienaiven Patienten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Triple- und Dual-Therapie, sowohl nach 12 Wochen (OR [95%-KI]: 0,98 [0,49; 1,96]) als auch über die gesamte Behandlungsphase (OR [95%-KI]: 0,94 [0,40; 2,20]). Auch die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unterschied

sich nicht statistisch signifikant nach 12 Wochen (OR [95%-KI]: 0,76 [0,36; 1,62]) bzw. der gesamten Behandlungsphase (OR [95%-KI]: 0,63 [0,36;1,09]) zwischen den Behandlungen. Die Meta-Analyse der Abbrüche aufgrund eines UE zeigte für die ersten 12 Wochen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit der Triple- und der Dual-Therapie (OR [95%-KI]: 0,59 [0,31; 1,10]). Über die gesamte Behandlungsdauer zeigte sich jedoch ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Triple-Therapie mit Simeprevir (OR [95%-KI]: 0,46 [0,26; 0,81]). In der Studie PILLAR brachen über die gesamte Behandlungsdauer 5,2% der Patienten unter Simeprevir-Behandlung aufgrund eines UE ab (Placebo: 5,2%). In der Studie QUEST-1 lag der Anteil der Studienabbrüche aufgrund eines UE bei 4,5% (Placebo: 10,0%), in der Studie QUEST-2 bei 3,1% im Simeprevir-Arm (Placebo: 8,2%).

Die Anzahl der Patienten mit Relapse, die ein UE hatten, unterschied sich weder nach 12 Wochen noch über die gesamte Behandlungsdauer statistisch signifikant zwischen Triple- und Dual-Therapie (OR [95%-KI]: 2,27 [0,90;5,72] bzw. 2,35 [0,77;7,14]). Auch bezüglich der Gesamtrate der SUE gab es bei Relapsen keine statistisch signifikanten Unterschiede, weder nach der 12-wöchigen (OR [95%-KI]: 0,51 [0,10;2,54]), noch nach der gesamten Behandlungsphase (OR [95%-KI]: 0,63 [0,28;1,43]). Die Abbrüche aufgrund eines UE unterschieden sich auch bei Patienten mit Relapse nicht zwischen den beiden Behandlungsgruppen, weder nach 12 Wochen (OR [95%-KI]: 0,76 [0,13;4,63]), noch nach der Gesamtbehandlungsdauer (OR [95%-KI]: 0,43 [0,14;1,29]).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

„Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ sind unerwünschte Ereignisse, die z. B. aus Erfahrung mit anderen antiviralen Medikamenten eine klinische Relevanz erreicht haben. Als UE von besonderem Interesse waren Anämie, psychiatrische Ereignisse, Infektionen, die Erhöhung des Serum-Bilirubin und kutane Reaktion definiert.

Anämie

Für die Studien an therapie-naiven Patienten (PILLAR, QUEST-1, QUEST-2) zeigte die Meta-Analyse für Anämie weder nach 12 Wochen noch über die gesamte Behandlungsphase einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Triple- und Dual-Therapie (OR [95%-KI]: 1,15 [0,79; 1,69] bzw. 0,84 [0,61; 1,16]). Auch für Patienten mit Relapse (PROMISE) ergab sich für beide Zeitpunkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen (OR [95%-KI]: 1,81 [0,80;4,10] bzw. 0,83 [0,47;1,44]).

Psychische Störungen

Bezüglich des Endpunktes psychische Störungen ergab die Meta-Analyse für therapie-naive Patienten weder nach 12 Wochen (OR [95%-KI]: 1,03 [0,79; 1,36]) noch nach der gesamten Behandlungsphase (OR [95%-KI]: 0,87 [0,66; 1,13]) statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Triple- und der Dual-Therapie. Auch für Relapser zeigten sich zu keinem der erhobenen Zeitpunkte statistisch signifikante Unterschiede (OR [95%-KI]: 0,92 [0,60; 1,43] bzw. 0,81 [0,53; 1,24]).

Infektionen

Für therapienaive Patienten ergab sich bei Betrachtung der Infektionen während der ersten 12 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsoptionen (OR [95%-KI]: 1,07 [0,67; 1,71]). Die Meta-Analyse über die Gesamtbehandlungsdauer zeigte hingegen ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten der Behandlung mit Simeprevir (OR [95%-KI]: 0,74 [0,56; 0,99]). Während der gesamten Behandlungsdauer traten in der Studie PILLAR bei 29,9% der Patienten unter Simeprevir-Behandlung Infektionen auf (Placebo: 41,6%). In den Studien QUEST-1 und QUEST-2 traten im Simeprevir-Arm bei 26,9% bzw. 30,0% der Patienten Infektionen auf, bei Behandlung mit Placebo waren es 33,1% bzw. 34,3%. Der Anteil der Relapser mit Infektionen war zwischen den Behandlungsoptionen vergleichbar. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede nach 12 Wochen (OR [95%-KI]: 1,83 [0,95; 3,54] oder über die Gesamtbehandlungsphase (OR [95%-KI]: 1,21 [0,75;1,97]).

Bilirubinwerte

Für therapienaive Patienten ergab die Meta-Analyse sowohl während der ersten 12 Wochen (OR [95%-KI]: 3,10 [1,44; 6,67]) als auch während der gesamten Behandlungsphase (OR [95%-KI]: 2,74 [1,31; 5,74]) statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Simeprevir gegenüber Dual-Therapie. Während der ersten 12 Wochen sowie der gesamten Behandlungsphase zeigten 15,6% der Patienten im Simeprevir-Arm der Studie PILLAR erhöhte Bilirubin-Werte (Placebo: 2,6%). 9,1% der mit Simeprevir behandelten Patienten der Studie QUEST-1 zeigten nach den ersten 12 Wochen bzw. nach der gesamten Behandlungsphase erhöhte Bilirubin-Werte (Placebo: 3,8% bzw. 4,6%). In der Studie QUEST-2 zeigten während der ersten 12 Wochen 8,9% der Patienten unter Simeprevir-Behandlung erhöhte Bilirubin-Werte (Placebo:2,2%), während der gesamten Behandlungsphase waren es 9,3% (Placebo: 2,2%). Der Anteil an Relapsen mit erhöhten Bilirubinwerten zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied nach 12 Wochen (OR [95%-KI]: 2,65 [0,75;9,33]) oder der gesamten Behandlungsphase (OR [95%-KI]: 2,84 [0,81;9,93]).

Kutane Reaktion

Für therapienaive Patienten waren die Unterschiede nach 12 Wochen (OR [95%-KI]: 1,53 [0,93; 2,52]) und über die Gesamtbehandlungsdauer (OR [95%-KI]: 1,20 [0,89;1,62]) nicht statistisch signifikant. Auch für Relapser zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede nach 12 Wochen (OR [95%-KI]: 1,36 [0,76;2,42]) und über die Gesamtbehandlungsphase (OR [95%-KI]: 1,03 [0,63;1,70]).

Die Subgruppenanalysen über alle betrachteten UEs zeigten, dass es keine fazitrelevanten Effektmodifikationen gibt.

Fazit und Ableitung des Zusatznutzens:

Für die Behandlung mit Triple-Therapie zeigen die Ergebnisse für therapienaive Patienten positive Effekte hinsichtlich reduzierter Studienabbrüche aufgrund von UE und hinsichtlich

reduzierter Infektionen. Bezüglich der Studienabbrüche liegt eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen vor. Dadurch ergibt sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für alle anderen UEs ergab sich kein Zusatznutzen.

Die hier gesehene Erhöhung des Bilirubins hat allerdings keine klinische Bedeutung. In den Phase II-Studien wurde dieser Laborparameter als Signal identifiziert (begründet durch den Abbauweg von Simeprevir) und entsprechend in den Phase III-Studien als UE von besonderem Interesse erhoben. Nominell steht hier zwar ein Schaden, aber die Erhöhung der Bilirubinwerte in den Studien war nicht klinisch relevant bzw. hatte keine Folgen oder Konsequenzen für die Patienten.

Für die Gruppe der Relapser ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Triple- und der Dual-Therapie und damit kein Hinweis für einen Schaden bzw. Zusatznutzen.

Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens

Die Ergebnisse der Zusatznutzenbewertung basieren auf direkten Vergleichen mit der zVT (Dual-Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin) und zeigen mit Evidenzstufe 1b und einer hohen Ergebnissicherheit (niedriges Verzerrungspotential, hohe methodische Qualität), dass die Triple-Therapie mit Simeprevir klinisch relevante Vorteile im Vergleich zur Dual-Therapie bietet. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Fragestellungen der Studiendesigns können die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden. Die Patientenpopulationen sind grundsätzlich vergleichbar. Die Studien PROMISE, PILLAR und QUEST-2 wurden überwiegend in Europa durchgeführt. Das mittlere Alter der Patienten, die Genotypverteilung und der Geschlechteranteil entsprachen den in der Literatur angegebenen epidemiologischen Daten für Hepatitis C-Patienten in Deutschland (Hüppe et al., 2008). Der Anteil der Patienten mit Zirrhose lag in den Studien höher im Vergleich zur Kohortenstudie von Hüppe et al. Es zeigte sich damit eine Verschiebung hinsichtlich der schweren Fälle im Vergleich zur Analyse von Hüppe et al., was darauf zurückzuführen ist, dass die Kohortenstudie auch Patienten enthält, die nicht zwingend behandelt werden müssen.

Insgesamt ist von einer hohen Übereinstimmung zwischen Studienpopulation und deutscher Zielpopulation auszugehen.

Durch den virusspezifischen Wirkmechanismus von Simeprevir kann ein schneller Wirkeintritt und damit ein rasches virologisches Ansprechen auf die Behandlung erreicht werden. Gegenüber der Dual-Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin zeigt die Behandlung mit Simeprevir entscheidende Vorteile für die Patienten, die durch die hier dargestellten Ergebnisse bestätigt werden:

- Beleg für eine hohe Heilungsrate (SVR12 und SVR24) beim ersten Therapieversuch für Patienten mit Genotyp 1-Infektion ohne Q80K-Polymorphismus (erheblicher Zusatznutzen)
- Hinweis für eine hohe Heilungsrate (SVR) bei der bereits vorbehandelten Patientengruppe der Relapser ohne Q80K-Polymorphismus (erheblicher Zusatznutzen)
- Die Möglichkeit der Therapiezeitverkürzung für therapienaive Patienten und Relapser
- Ein Beleg für eine Senkung der behandlungsbedingten Symptome (Fatigue und Depressionen) in therapienaiven Patienten ohne Q80K-Polymorphismus (geringer Zusatznutzen)
- Ein Hinweis für eine Senkung der behandlungsbedingten Symptome (Fatigue und Depressionen) für die Gesamtpopulation der Relapser d. h. unabhängig vom Vorliegen eines Q80K-Polymorphismus (geringer Zusatznutzen)
- Ein Beleg für die Verbesserung der Lebensqualität in therapienaiven Patienten unabhängig vom Vorliegen eines Q80K-Polymorphismus (geringer Zusatznutzen)
- Ein Hinweis für die Verbesserung der Lebensqualität für Patienten mit Relaps ohne Q80K-Polymorphismus (geringer Zusatznutzen)
- Ein Beleg für eine Verringerung der Abbruchraten (beträchtlicher Zusatznutzen) in therapienaiven Patienten

Negative Effekte zeigten sich lediglich für die Bilirubinwerte. Nominell steht hier zwar ein Schaden, aber die Erhöhung der Bilirubinwerte in den Studien war nicht klinisch relevant bzw. hatte keine Folgen oder Konsequenzen für die Patienten. Die Gesamtschau der Daten zeigt, dass Simeprevir für Patienten mit Genotyp 1-Infektion den hohen therapeutischen Bedarf an einer neuen, wirksamen und auch sicheren Behandlung deckt.

Für therapienaive Patienten ohne Q80K-Polymorphismus zeigten sich zusammenfassend hohe Heilungsraten sowie eine Verbesserung von Fatigue und depressiven Symptomen. Für die Gesamtpopulation der therapienaiven Patienten d. h. für alle Patienten unabhängig vom Vorliegen eines Q80K-Polymorphismus ergibt sich eine Verbesserung in der Lebensqualität als auch eine Vermeidung von Abbrüchen. Zusätzlich konnten die meisten Patienten die Behandlungszeit auf 24 Wochen verkürzen (>85%). Insbesondere aufgrund der hohen Heilungsrate, die das primäre Therapieziel darstellt, und der Möglichkeit, die nebenwirkungsreiche Dual-Therapie (ein wesentlicher Grund für die niedrigen Behandlungsraten) (McGowan et al., 2013) in den meisten Fällen zu verkürzen ergibt sich in der Gesamtschau für therapienaive Patienten ohne Q80K-Polymorphismus ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen. Für Patienten mit Q80K-Polymorphismus ergibt sich in der

Gesamtschau aufgrund der Vermeidung von Abbrüchen und der verbesserten Lebensqualität ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Für Relapser ohne Q80K-Polymorphismus zeigten sich zusammenfassend hohe Heilungsraten sowie eine Verbesserung der Lebensqualität. Fatigue bzw. Depression verbesserten sich zudem in der Gesamtpopulation der Relapser. Zusätzlich konnten die meisten Patienten die Behandlungszeit auf 24 Wochen verkürzen. Die Wahrscheinlichkeit, nach stattgehabtem Relapse durch eine erneute Dual-Therapie eine SVR zu erreichen, ist sehr gering. Eine Triple-Therapie mit Simeprevir stellt im Vergleich zur Dualen-Therapie für diese Patienten eine hoch wirksame Therapieoption mit vergleichbarem Nebenwirkungsprofil dar. In der Gesamtschau ergibt sich dadurch für Patienten ohne Q80K-Polymorphismus ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen. Für Patienten mit Q80K-Polymorphismus ergibt sich in der Gesamtschau aufgrund der verbesserten Symptomatik ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen.

2. Beschreibung des Zusatznutzens für Patienten mit fehlendem Ansprechen auf Vorthherapie

Die hier betrachtete Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C mit Genotyp 1-Infektion, die auf eine Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin nicht angesprochen haben (Non-Responder). Für diese Teilpopulation stellt die Triple-Therapie mit Telaprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin die zVT dar. Non-Responder erreichen unter Dual-Therapie kein negatives HCV-RNA-Ergebnis. Bei dualer Re-Therapie sind die dauerhaften Ansprechraten sehr niedrig. Mit der in 2011 erfolgten Zulassung der Proteaseinhibitoren Telaprevir und Boceprevir für den Einsatz im Rahmen einer Triple-Therapie steht für diese Patientengruppe eine neue Option für eine erfolgreichere Behandlung zur Verfügung (Sarrazin et al., 2012). Limitationen der Triple-Therapie mit diesen Proteaseinhibitoren der ersten Generation bestehen vor allem in einem ungünstigen Verträglichkeitsprofil, das zu relativ hohen Abbruchraten geführt hat. Zudem ist der Einnahme-Algorithmus für beide Medikamente kompliziert und es müssen umfangreiche Medikamenten-Interaktionen berücksichtigt werden. Beides kann einen negativen Einfluss auf die Therapieadhärenz und damit die Effektivität der Therapie negativ beeinflussen (Pearlman, 2012).

Sowohl Telaprevir als auch Boceprevir induzieren sehr häufig eine bisweilen ausgeprägte Anämie. Eine Telaprevir-Behandlung ist zudem häufig durch dermatologische Nebenwirkungen (Arzneimittlexanthem, Rash) kompliziert (Wedemeyer et al., 2012).

Sowohl Boceprevir als auch Telaprevir sind gleichzeitig Substrat und Inhibitor des Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) und mögliche Inhibitoren des p-Glykoproteins. Daher kann es bei Arzneimitteln, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden, zu einer erhöhten Exposition kommen, wodurch die therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen dieser Arzneimittel möglicherweise verstärkt oder verlängert werden (Janssen-Cilag International NV, 2013; MSD Sharp & Dohme GmbH, 2014).

Deshalb besteht trotz der unumstrittenen Fortschritte, die die HCV-Therapie durch die Einführung von Telaprevir und Boceprevir erfahren hat, ein dringender therapeutischer Bedarf für neue, verbesserte HCV-Therapeutika, die

- die SVR-Raten auch für Non-Responder erhöhen
- ein verbessertes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil bieten
- die Behandlung vereinfachen und die Tablettenlast reduzieren

Simeprevir weist gegenüber den PI der ersten Generation eine verbesserte Pharmakokinetik sowie ein wesentlich günstigeres Nebenwirkungsprofil auf (Clark et al., 2013). Simeprevir kann in einer einmal täglichen Dosierung gegeben werden, was im Vergleich zu Boceprevir und Telaprevir (dreimal täglich) ein deutlich vereinfachtes Dosierungsschema bedeutet.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen für die Triple-Therapie mit Simeprevir gegenüber der Triple-Therapie mit Telaprevir betrachtet. Sie basieren auf einer direkt vergleichenden Studie mit Non-Respondern, d. h. Null-Respondern und partiellen Respondern (ATTAIN-Studie).

SVR12

Die SVR-Rate der Patienten, die mit Simeprevir behandelt wurden, war vergleichbar mit der Behandlung unter Telaprevir. Alle Patienten der Studie gemeinsam betrachtet erreichten 53,6% der mit Simeprevir behandelten Patienten eine SVR, verglichen mit 54,7% in der Telaprevir-Gruppe. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 0,96 [0,72;1,27]). Auch in der getrennten Betrachtung von partiellen Respondern und Null-Respondern waren die SVR12-Raten in beiden Behandlungsregimen ohne signifikanten Unterschied. 43,6% der Null-Responder erreichten unter Simeprevir-Behandlung eine SVR12, unter Telaprevir-Behandlung waren es 46,2%. Von den partiellen Respondern erreichten jeweils über zwei Drittel eine SVR12 (Simeprevir: 69,7%, Telaprevir: 68,8%). Hinsichtlich des SVR12 ergaben sich keine fazitrelevanten Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die betrachteten Subgruppen.

Fazit und Ableitung des Zusatznutzens:

Simeprevir ermöglicht damit auch in der Patientenpopulation der Non-Responder auf eine Dual-Therapie eine Elimination des Hepatitis C-Virus in einem signifikanten Anteil der Patienten. Das Erreichen einer SVR ist mit einer signifikanten Reduktion der leberbezogenen Morbidität und Mortalität assoziiert ist und bedeutet für die Patienten eine langfristige Reduktion von Hepatitis C assoziierten Beschwerden dar. Es zeigten sich in der ATTAIN-Studie bezogen auf die SVR12 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Therapie mit Simeprevir und Telaprevir, d. h. es liegt kein Hinweis auf einen Zusatznutzen für eine der beiden Therapieoptionen vor.

Behandlungsbedingte SymptomatikErgebnisse für den Fatigue Severity Score

Die Veränderungen des behandlungsbedingten Symptoms der Fatigue wurden anhand der AUC über den Gesamtverlauf der Studien von 72 Wochen bestimmt. Die Ergebnisse für den FSS Fragebogen zeigen in der Studie ATTAIN, dass Non-Responder von der Therapie mit Simeprevir dahingehend profitieren, dass die Werte sich im Gegensatz zur Therapie mit Telaprevir bereits nach vier Wochen nicht weiter verschlechtern und sich danach kontinuierlich verbessern. Unter der Therapie mit Telaprevir kommt es erst nach 12 Wochen zu einer Verbesserung des Erschöpfungszustandes. Zu Woche 60 liegen die Werte bei beiden Therapien unter dem Ausgangswert. Hinsichtlich der AUC zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Simeprevir und Telaprevir (MWD [95%-KI]: -8,8 [-20,7; 3,1]). Es ergaben sich keine fazitrelevanten Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die betrachteten Subgruppen.

Ergebnisse für den Depressive Symptom Severity Score

Die Ergebnisse des CES-D Fragebogens zeigten zunächst einen Anstieg der depressiven Symptomatik unter beiden Behandlungen in den ersten 16 Wochen der Behandlung. Bis zur Woche 72 kam es unter beiden Behandlungen wieder zu einem Absinken der Werte d. h. einer Verbesserung der depressiven Symptomatik, wobei der letzte Wert auf dem Niveau des Ausgangswertes zu Behandlungsbeginn lag.

Auch die Veränderung des behandlungsbedingten Symptoms der Depression wurde zusätzlich anhand der AUC über 72 Wochen bestimmt. Unter der Behandlung mit Simeprevir kam es insgesamt zu einem geringeren Anstieg der depressiven Symptomatik, die jedoch im Vergleich zu Telaprevir nicht signifikant war (MWD [95%-KI]: -33,7 [-90,0; 22,5]). Es ergaben sich keine fazitrelevanten Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die betrachteten Subgruppen.

Fazit und Ableitung des Zusatznutzens:

Hinsichtlich der behandlungsbedingten Symptomatik ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusatznutzen für eine der beiden Therapieoptionen.

Gesundheitsbezogene LebensqualitätErgebnisse für den EQ-5D Fragebogen

Der EQ-5D (VAS)- sowie auch der EQ-5D-Ausgangswert war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Bis zur Woche 24 kam es unter Telaprevir-Behandlung zu einer deutlich stärkeren Verschlechterung der Lebensqualität als unter Simeprevir. Im Anschluss kam es bis Woche 72 unter beiden Behandlungen wieder zu einer Verbesserung der Lebensqualität, die zum Ende der Behandlung gegenüber der Ausgangssituation sogar verbessert war.

Die Veränderung im EQ-5D (VAS) wurde zudem anhand der AUC über den Gesamtverlauf der Studie von 72 Wochen bestimmt. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Simeprevir (MWD [95%-KI]: 141,1 [13,5;268,7]).

Hinsichtlich der AUC des EQ-5D ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Simeprevir (MWD [95%-KI]: 0,7 [-0,8;2,2]).

Es zeigten sich in Bezug auf den EQ-5D (VAS)- und den EQ-5D-Fragebogen keine fazitrelevanten Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die betrachteten Subgruppen.

Ergebnisse für den Work Productivity and Activity Impairment Fragebogen

Im Verlauf beider Therapien zeigte der WPAI zuerst eine Verschlechterung, die sich bis zum Studienende aber wieder dem Ausgangswert näherte.

Die Veränderung im WPAI-Score wurde zudem anhand der AUC über den Gesamtverlauf der Studie von 72 Wochen bestimmt. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Therapien (MWD [95%-KI]: -122,6 [-306,0;60,9]). Es zeigten sich auch hier keine fazitrelevanten Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die betrachteten Subgruppen.

Fazit und Ableitung des Zusatznutzens:

Zu Beginn der Behandlung zeigte sich unter Telaprevir eine deutlich stärkere Verschlechterung der Lebensqualität. Dies deutet darauf hin, dass die Patienten, die mit Simeprevir behandelt werden, eine geringere Belastung durch die Therapie erfahren. Diese geringere Belastung des eigenen Gesundheitszustandes zeigte, gemessen anhand des EQ-5D (VAS), signifikante Unterschiede zugunsten von Simeprevir.

Insgesamt zeigt sich bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hinsichtlich des EQ-5D (VAS) ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Unerwünschte Ereignisse

Gesamtrate und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie Studienabbrüche

Signifikante Vorteile der Behandlung mit Simeprevir zeigten sich bei Betrachtung der Sicherheit und Verträglichkeit.

Bezüglich der Gesamtrate der UE zeigten sich sowohl nach der 12-wöchigen als auch nach der gesamten Behandlungsphase statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen zugunsten von Simeprevir. Ein UE während der ersten 12 Wochen erlitten unter Simeprevir-Behandlung 91,6% der Patienten (Telaprevir: 96,6%). Während der gesamten Behandlungsphase erlitten 94,7% der mit Simeprevir behandelten Patienten ein UE (Telaprevir: 98,4%) (OR [95%-KI]: nach 12 Wochen 0,38 [0,20;0,74]; über die gesamte Behandlungsdauer 0,28 [0,11;0,72]). Auch für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigte sich sowohl nach 12 Wochen (Simeprevir: 2,1%, Telaprevir:

8,6%; (OR [95%-KI]: 0,23 [0,10;0,50]) als auch über die gesamte Behandlungsphase (Simeprevir: 5,8%, Telaprevir: 14,1%; OR [95%-KI]: 0,38 [0,22;0,63]) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Simeprevir. Patienten, die mit Simeprevir behandelt wurden, brachen die Therapie deutlich seltener aufgrund eines UE ab (3,2% nach 12 Wochen, 5,9% während der gesamten Behandlungsphase) als Patienten, die mit Telaprevir behandelt wurden (10,2% während der ersten 12 Wochen, 12,2% während der gesamten Behandlungsphase). Dieser Unterschied war sowohl nach 12 Wochen (OR [95%-KI]: 0,29 [0,15;0,56]) als auch über die gesamte Behandlungsphase (OR [95%-KI]: 0,38 [0,22;0,66]) statistisch signifikant.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Anämie

Ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Simeprevir im Vergleich zur Behandlung mit Telaprevir zeigte sich in Bezug auf Anämie sowohl nach 12 Wochen (Simeprevir: 13,5%, Telaprevir: 37,5%; OR [95%-KI]: 0,26 [0,18;0,37]) als auch nach der gesamten Behandlungsphase (Simeprevir: 26,1%, Telaprevir: 42,2%; OR [95%-KI]: 0,48 [0,36;0,66]).

Psychische Störungen

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Simeprevir und der Behandlung mit Telaprevir nach 12 Wochen (OR [95%-KI]: 0,97 [0,70;1,33]) und nach der gesamten Behandlungsphase (OR [95%-KI]: 0,96 [0,72;1,30]).

Infektionen

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Simeprevir und der Behandlung mit Telaprevir nach 12 Wochen (OR [95%-KI]: 0,85 [0,57;1,26]) und nach der gesamten Behandlungsphase (OR [95%-KI]: 0,81 [0,60;1,11]).

Bilirubinwerte

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Simeprevir und der Behandlung mit Telaprevir nach 12 Wochen (OR [95%-KI]: 1,09 [0,64;1,87]) und nach der gesamten Behandlungsphase (OR [95%-KI]: 0,98 [0,58;1,65]).

Kutane Reaktion

Bei Betrachtung der kutanen Reaktionen zeigte sich wieder ein Vorteil von Simeprevir im Vergleich zu Telaprevir. Eine statistisch signifikant geringere Rate an kutanen Reaktionen zeigte sich sowohl nach 12 Wochen (Simeprevir: 21,4%, Telaprevir: 31,0%; OR [95%-KI]: 0,61 [0,44;0,84]) als auch über die gesamte Behandlungsphase hinweg (Simeprevir: 25,1%, Telaprevir: 34,6%; OR [95%-KI]: 0,63 [0,46;0,86]).

Fazit und Ableitung des Zusatznutzens:

Das signifikant geringere Auftreten von UE (Gesamtrate) stellt eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen dar. Für die Gesamtrate der UE ergibt sich dadurch ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Simeprevir gegenüber Telaprevir. Für das Auftreten von SUE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE zeigt sich eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen. Für diese Endpunkte ergibt sich dadurch ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Simeprevir.

Das Auftreten von Anämie und kutanen Reaktionen ist ein Nachteil der Proteaseinhibitoren der ersten Generation. Daher wurde in den Bewertungen von Telaprevir und Bocprevir den positiven Nutzenaspekten das Schadenspotential durch das signifikant häufigere Auftreten des unerwünschten Ereignisses Anämie gegenübergestellt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012b; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012a). Unter der Simeprevir-Behandlung ist das Auftreten von Anämie und kutanen Reaktionen signifikant verringert. Bezüglich Anämie zeigt sich eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen, wodurch sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ergibt. Das signifikant geringere Auftreten kutaner Reaktionen stellt eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen dar. Bezüglich kutaner Reaktionen ergibt sich dadurch ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Für alle anderen UE ergab sich kein Zusatznutzen.

Auch bei den unerwünschten Ereignissen ergaben sich keine fazitrelevanten Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die betrachteten Subgruppen.

Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens gegenüber der zweiten zVT

Die Ergebnisse der Zusatznutzenbewertung basieren auf einem direkten Vergleich von Simeprevir gegen Telaprevir (jeweils in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin) und zeigen mit Evidenzstufe 1b und einer hohen Ergebnissicherheit (niedriges Verzerrungspotential, hohe methodische Qualität), dass die Triple-Therapie mit Simeprevir relevante Vorteile im Vergleich zur Triple-Therapie mit Telaprevir bietet. Durch die verbesserte Pharmakokinetik zeigt die Behandlung mit Simeprevir entscheidende Vorteile für die Behandlung von Non-Respondern. Die Therapie mit Simeprevir bietet gegenüber der Behandlung mit Telaprevir folgende deutliche Vorteile:

- Ein Hinweis auf eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (geringer Zusatznutzen)
- Ein Hinweis auf eine Verringerung der Gesamtrate der UE (beträchtlicher Zusatznutzen)

- Ein Hinweis auf eine Verringerung des Auftretens von SUE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE (erheblicher Zusatznutzen)
- Einen Hinweis auf ein verringertes Auftreten von Anämie (erheblicher Zusatznutzen)
- Ein Hinweis auf eine Verringerung des Auftretens kutaner Reaktionen (geringer Zusatznutzen)

Die Gesamtschau der Daten zeigt, dass Simeprevir für die schwierig zu behandelnde Patientengruppe der Non-Responder den hohen Bedarf an einer wirksamen und gleichzeitig sicheren und verträglichen Behandlung deckt. Simeprevir stellt damit einen nächsten Schritt der kontinuierlichen Verbesserung der Therapie der HCV-Infektion dar. Über die Hälfte der hier untersuchten und schwierig zu behandelnden Patientengruppe erreichte eine Ausheilung der HCV-Infektion. Die Behandlung mit Simeprevir war dabei ebenso effizient wie die Behandlung mit Telaprevir. Gleichzeitig traten bei Therapie mit Simeprevir weniger UE und SUE auf und Patienten brachen unter Simeprevir-Behandlung die Therapie seltener ab. Unter der Therapie mit Telaprevir stellen vermehrt aufgetretene Hautausschläge sowie eine Verstärkung der Anämie eine Herausforderung dar (Sarrazin et al., 2012). Für beide UE von besonderem Interesse zeigte sich konstant ein verringertes Auftreten bei Behandlung mit Simeprevir.

Aus der Gesamtschau der Ergebnisse ergibt sich ein Zusatznutzen von Simeprevir gegenüber Telaprevir, der insgesamt als „erheblich“ eingestuft wird. In § 5 Abs. 7 der Verfahrensordnung zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V wird ein „erheblicher“ Zusatznutzen“ als vorliegend angesehen, wenn eine „nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens“ erreicht wird. Vor allem im Hinblick auf die Vermeidung von Studienabbrüchen, SUE und Anämien lässt sich die Gesamtschau des nachgewiesenen Zusatznutzens als große Verbesserung der bisher vorliegenden therapeutischen Optionen in der Zielpopulation bewerten.

Therapieadhärenz ist ein Faktor, der den Erfolg einer HCV-Therapie beeinflusst. Eine hohe Adhärenz geht mit einer größeren Wahrscheinlichkeit für ein virologisches Ansprechen einher, eine niedrige oft mit einem Therapieversagen (Lo Re et al., 2009; Alam et al., 2010). Ein Zusammenhang zwischen Therapieabbrüchen und verringerter Tablettenlast wurde in einer aktuellen Studie mit zwei Ribavirin-Formulierungen untersucht. Die Gruppe mit geringerer Tablettenlast zeigte eine geringere Abbruchrate der Therapie sowie eine höhere Therapieadhärenz (Alam et al., 2010). Ein vereinfachtes Dosierungsschema wie mit Simeprevir (1 x täglich) kann das Behandlungsziel „Ausheilung einer Virusinfektion“ zusätzlich unterstützen.

3. Beschreibung des Zusatznutzens für Patienten mit HIV-Koinfektion

Für Patienten mit Genotyp 4-Infektion oder mit einer HIV-Koinfektion stellt die duale Therapie mit Peginterferon alfa in Kombination mit Ribavirin die aktuelle Standard-Therapie und zVT dar. Eine duale Therapie stellt jedoch für den Patienten eine hohe Belastung aufgrund der Therapiedauer und von Nebenwirkungen dar. Bei HIV/HCV-Koinfizierten kann

die HIV-Infektion eine schnellere Progression der HCV-Infektion bewirken, weshalb die Überwachung der Patienten und die Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen eine Behandlung in spezialisierten Einrichtungen erfordert (Robert Koch-Institut (RKI), 2012). Die gleichzeitige Behandlung von HIV und HCV ist aufgrund der hohen Tablettenlast, der damit verbundenen geringeren Therapieadhärenz, den Kontraindikationen der Medikamente sowie der Neben- und Wechselwirkungen besonders kompliziert (DHHS, 2014).

SVR12/24

Die Therapie der HCV-Infektion hat in der Population der HCV/HIV-Koinfizierten Priorität (Soriano et al., 2013). Ohne eine erfolgreiche Behandlung der Hepatitis C-Infektion haben diese koinfizierten Patienten im Vergleich zu Mono-Infizierten ein erhöhtes Risiko eine Lebererkrankung im Endstadium oder ein HCC zu entwickeln (Soriano et al., 2013). Lebererkrankungen sind bei HCV/HIV-koinfizierten Patienten einer der führenden Gründe für Hospitalisierungen und Mortalität (Soriano et al., 2013). Das Erreichen einer SVR nach HCV-Therapie ist dagegen assoziiert mit einer reduzierten Progression der Fibrose in HCV/HIV-koinfizierten Patienten (Barreiro et al., 2006). Die Eradikation des HCV-Virus mit antiviraler Therapie vor Einleitung einer antiretroviralen Therapie kann zusätzlich das Risiko eines Leberschadens reduzieren (Labarga et al., 2007). Die SVR-Raten für HCV/HIV-koinfizierte Patienten sind mit der bisherigen Standardtherapie Peginterferon alfa in Kombination mit Ribavirin allerdings gering. Simeprevir ermöglicht durch seine virusspezifische Wirkung eine Steigerung der Heilungsraten für HCV/HIV-Koinfizierte. Unter Therapie mit Simeprevir erreichten in der Studie TMC435-TiDP16-C212 insgesamt 73,6% der Patienten eine Eradikation des HCV-Virus 12 Wochen nach Ende der Behandlung. Die im Dossier dargestellten Ergebnisse der Studie TMC435-TiDP16-C212 sollen im Folgenden mit Literaturdaten einer orientierenden Recherche verglichen werden, um eine qualitative Einschätzung der Wirksamkeit von Simeprevir als Triple-Therapie im Vergleich zur Dual-Therapie zu ermöglichen.

Aufgrund der Entwicklung der neuen, antiviral wirkenden Therapien und der daraus resultierenden verkürzten Therapiedauer wird in aktuellen Studien wie TMC435-TiDP16-C212 die SVR12 als primärer Endpunkt bestimmt. Für die Dual-Therapie werden dagegen meist Erhebungen des SVR 24 Wochen nach Therapieende berichtet. Über alle für die im Dossier zur Zusatznutzenbewertung dargestellten Studien zeigte sich eine große Übereinstimmung der SVR12 und SVR24-Raten. Die hohe Korrelation zwischen SVR12 und SVR24 wurde auch in weiteren Analysen bestätigt (Chen et al., 2013). Daher werden die SVR12 und SVR24-Raten im Folgenden zusammen betrachtet.

Therapienaive Patienten mit HIV/HCV-Koinfektion

Alle 79,2% der therapienaiven Patienten, die unter Simeprevir-Behandlung eine SVR12 erreichten, erreichten auch eine SVR24.

Eine randomisierte kontrollierte Studie an 59 Zentren zum Vergleich zweier Dosierungen der Dual-Therapie bei therapienaiven HCV/HIV-Koinfizierten mit HCV Genotyp 1-Infektion ergab eine SVR-Rate von 19% bzw. 22% (abhängig von der Dosierung von Ribavirin: 800

bzw. 1000/1200 mg/Tag) 24 Wochen nach Ende der Behandlung (Rodriguez-Torres et al., 2012). In einer retrospektiven Kohortenstudie mit HIV/HCV-Koinfizierten Patienten erreichten 14 von 59 Patienten (23%) eine SVR24 (Lerias de Almeida et al., 2010). Der Einfluss einer gleichzeitigen antiretroviralen Therapie auf das Erreichen einer SVR wurde in einer Kohortenstudie an 310 Patienten untersucht (Pineda et al., 2007). Dabei erreichten 22% der Koinfizierten mit HCV Genotyp 1-Infektion eine SVR24.

Vorbehandelte Patienten (Relapser und Non-Responder) mit HIV/HCV-Koinfektion

Nicht nur therapienaive Patienten profitierten von der Behandlung mit Simeprevir, unter den Patienten mit Relapse waren 86,7% 12 Wochen nach Behandlungsende virusfrei. Auch die Teil- und Null-Responder erreichten mit 70,0% bzw. 57,1% hohe Ansprechraten. Alle Relapser mit einer SVR12 erreichten auch eine SVR24. Non-responder auf eine duale Vortherapie erreichten eine SVR24 in 53,6% (Null-Responder) und 70% (partielle Responder).

Randomisierte kontrollierte Studien zur Re-Therapie von HCV/HIV-Koinfizierten mit Dual-Therapie existieren nicht. Eine Analyse zur Wirksamkeit der Dual-Therapie in vorbehandelten Patienten bietet die systematische Recherche und Meta-Analyse von Basso et al. Ausgewertet wurden dabei 275 Patienten aus fünf Kohortenstudien. Insgesamt lag die SVR-Rate bei 23,4%. Eine Infektion mit Genotyp 1- oder 4-Infektion war mit einer niedrigeren SVR-Rate assoziiert und lag mit 17,4% etwa ein Drittel unter der Rate für Patienten mit Genotyp 2- oder 3-Infektion (Basso et al., 2013). Das Ansprechen von koinfizierten Patienten auf eine Re-Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin wurde außerdem in einer retrospektiven multizentrischen Studie mit 47 HCV/HIV-Koinfizierten Patienten untersucht, die auf eine vorangegangene Dual-Therapie nicht angesprochen oder einen Relapse erlitten hatten (Peribanez-Gonzalez et al., 2013). Am Ende der Behandlung waren 42,6% der Patienten virusfrei. Einen wesentlichen Einfluss zeigte dabei der HCV Genotyp: die Wahrscheinlichkeit einer HCV-Eradikation war auch hier für Patienten mit Genotyp 2 oder 3-Infektion etwa dreimal höher als für Patienten mit einer Genotyp 1 oder 4-Infektion (Peribanez-Gonzalez et al., 2013).

Fazit und Ableitung des Zusatznutzens:

Simeprevir ermöglicht durch seine virusspezifische Wirkung eine Steigerung der Heilungsraten in therapienaiven und therapieerfahrenen Patienten mit HIV-Koinfektion. Besonders für Patienten mit Genotyp 1-Infektion ist die Wahrscheinlichkeit, unter Dual-Therapie eine SVR zu erfahren, gering. Hier stellt Simeprevir eine wirksame Therapieoption mit hoher Heilungsrate dar. Das Erreichen einer SVR ist assoziiert mit einer Reduktion von leberbezogener Morbidität und Mortalität sowie der Gesamtmortalität. Das langanhaltende virologische Ansprechen stellt eine langfristige Freiheit von schweren Symptomen bzw. Folgekomplikationen dar. Für Patienten mit HCV/HIV-Koinfektion zeigen die Ergebnisse daher einen Zusatznutzen im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie (Dual-Therapie), der hier allerdings nicht quantifizierbar ist.

Unerwünschte Ereignisse

Gesamtrate und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie Studienabbrüche

Unter Triple-Therapie mit Simeprevir+Peginterferon alfa+Ribavirin hatten 96,2% der mit HIV-Koinfizierten Patienten nach 12 Wochen und 97,2% innerhalb der gesamten Behandlungsphase ein unerwünschtes Ereignis. Davon waren nur 5,7% (12 Wochen) bzw. 10,4% (gesamte Behandlungsphase) schwerwiegend. Die Studientherapie wurde von 4,7% der mit HIV-Koinfizierten Patienten aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen.

In einer randomisierten kontrollierten Studie zum Vergleich zweier Dosierungen der Dual-Therapie bei therapienaiven HCV/HIV-Koinfizierten mit HCV Genotyp 1-Infektion hatten 96% bzw. 98% (abhängig von der Dosierung von Ribavirin: 800 bzw. 1000/1200 mg/Tag) der Patienten unerwünschte Ereignisse. Schwere unerwünschte Ereignisse traten bei 16-17% der Patienten auf. 12% der Patienten brachen die Therapie ab (Rodriguez-Torres et al., 2012). Auch eine retrospektive Kohortenstudie zeigte eine Therapieabbruchrate von 12% unter der Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin (Lerias de Almeida et al., 2010). In einer weiteren Analyse brachen 10 von 72 Patienten (13,8%) die Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin vorzeitig ab (Wagner et al., 2011). Diese Ereignisraten liegen deutlich über den Werten bei einer Behandlung mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Anämie

Eine Anämie trat bei 20,8% der Patienten mit HIV-Koinfektion innerhalb von 12 Wochen auf. Während der gesamten Behandlungsphase hatten 33% der Patienten eine Anämie.

Die randomisierte kontrollierte Studie von Rodriguez-Torres et al. zeigte ein Auftreten von Anämie bei 24% bzw. 32% der Patienten (abhängig von der Dosierung von Ribavirin: 800 bzw. 1000/1200 mg/Tag) (Rodriguez-Torres et al., 2012). Wesentlich seltener trat Anämie in einer multizentrischen, offenen, prospektiven Studie aus Spanien unter einer Behandlung mit Peginterferon alfa in Kombination mit 1000/1200 mg Ribavirin auf. Die hier beobachteten Werte liegen für Anämie bei 13% (Hämoglobin <10 g/dL) und für schwere Anämie bei 3,3% (Hämoglobin <8,5 g/dL) (Nunez et al., 2008). Die unterschiedlichen Werte können auf die verschiedenen Operationalisierungen zurückgeführt werden. Kein Auftreten von Anämie in der Studie TMC435-TiDP16-C212 wurde als schwer eingestuft.

Psychische Störungen

Nach 12 Wochen litten 48,1% der HIV-Koinfizierten Patienten unter psychischen Störungen bei einer Behandlung mit Simeprevir. Am Ende der Behandlungsphase waren es 59,4%.

Bei einer Analyse von 72 Patientendaten in den USA wurden psychische Störungen bei 46% der Patienten unter einer Behandlung mit Peginterferon alfa+Ribavirin nachgewiesen (Wagner et al., 2011). Die Anzahl der psychischen Störungen war unter beiden Behandlungsoptionen vergleichbar.

Infektionen

Eine Infektion erlitten 34% bzw. 51,9% der HIV-Koinfizierten Patienten (nach 12 Wochen bzw. während der gesamten Behandlungsphase). Die hohe Rate der Infektionen könnte jedoch auf die Koinfektion mit HIV zurückzuführen sein.

Bilirubinwerte

Dieser Parameter wurde in der Studie TMC435-TiDP16-C212 nicht erhoben.

Kutane Reaktion

16% der HIV-Koinfizierten Patienten litten nach 12 Wochen und 17,9% der Patienten nach der gesamten Behandlungsphase unter kutanen Reaktionen.

Fazit und Ableitung des Zusatznutzens:

Bei der Gesamtrate unerwünschte Ereignisse zeigte sich weder ein Vor- noch ein Nachteil für eine der beiden Behandlungsoptionen. Allerdings war die Anzahl der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie die Anzahl der Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen unter einer Behandlung mit Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa und Ribavirin wesentlich geringer als unter einer dualen Therapie. Bei den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse zeigte sich weder ein Vor- noch ein Nachteil für eine der beiden Behandlungsoptionen, so dass die Dreifachkombination als sichere Alternative zur dualen Therapie gesehen werden kann. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens für HIV/HCV-Koinfizierte

Die Ergebnisse der Studie TMC435-TiDP16-C212 wurden mit Daten zur Dual-Therapie aus einer orientierenden Literaturrecherche verglichen, um die Ergebnisse zumindest qualitativ einordnen zu können. Aufgrund der unterschiedlichen Therapieschemata wird in Studien zur Triple-Therapie eine SVR12 berichtet, in der Literatur zur Dual-Therapie wird häufig die SVR24 als Endpunkt erhoben. Neben den Patientencharakteristika beeinflussen auch unterschiedliche Methoden (Verwendung unterschiedlicher Scores zur Bestimmung von Fibrose und Zirrhose, verschiedene Detektionsschwellen bei Bestimmung der viralen RNA) die Vergleichbarkeit der Ergebnisse.

Die entscheidenden Vorteile von Simeprevir, die aus der virusspezifischen Wirkung des Proteaseinhibitors resultieren, sind aufgrund der hohen Heilungsrate für therapie-naive und therapieerfahrene Patienten sowie für Patienten mit dem schwierig zu behandelndem Genotyp 1 trotzdem deutlich ausgeprägt. Die verbesserte Wirksamkeit bei vergleichbarer Sicherheit zeigt einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Simeprevir gegenüber der aktuellen Standard-Therapie, der hier nicht quantifizierbar ist.

Therapieadhärenz ist ein Faktor, der den Erfolg einer HCV-Therapie beeinflusst (Lo Re et al., 2009; Alam et al., 2010). Die Adhärenz bei HCV/HIV-Koinfizierten Patienten ist stark assoziiert mit dem Erreichen einer SVR (Wagner et al., 2011). Die Komplexität einer HCV-Therapie sowie die Nebenwirkungen sind Faktoren, die sich bei HCV/HIV-Koinfizierten

negativ auf die Therapieadhärenz auswirken (Lo Re et al., 2013). Das vereinfachte Dosierungsschema von Simeprevir (1 x täglich) kann das Behandlungsziel „Ausheilung einer Virusinfektion“ zusätzlich unterstützen.

4. Beschreibung des Zusatznutzens für Patienten mit Genotyp 4-Infektion

Für Patienten mit HCV Genotyp 4-Infektion ist die duale Therapie mit Peginterferon alfa in Kombination mit Ribavirin aktuell die Standard-Therapie. Neue, virusspezifische Behandlungsoptionen werden daher auch für die Patienten mit HCV-Genotyp 4 benötigt. Die Prävalenz des Genotyps 4 steigt in Europa stetig an. Vor allem durch Immigration werden steigende Raten aus Spanien, Griechenland, Italien und Spanien berichtet (Kamal, 2011; Khattab et al., 2011). Daten zum Ansprechen von Genotyp 4-Patienten liegen nur begrenzt vor. Da die Prävalenz des HCV Genotyps 4 in Europa und den USA bisher geringer ist als beispielsweise die des Genotyps 1, ist diese Patientenpopulationen in großen multizentrischen Studien oft unterrepräsentiert (Kamal, 2011; Urquijo et al., 2013). Die im Dossier dargestellten Ergebnisse der Studie HPC3011 sollen im Folgenden mit Literaturdaten einer orientierenden Recherche verglichen werden, um eine qualitative Einschätzung der Wirksamkeit von Simeprevir für Genotyp 4-Patienten im Vergleich zur Dual-Therapie zu ermöglichen.

Aufgrund sehr hoher Übereinstimmung von SVR12 und SVR24 Ergebnissen in einer von der FDA initiierten Metaanalyse (siehe Abschnitt 4.2.5.2) wird in aktuellen Studien die SVR12 als primärer Endpunkt bestimmt. Für die älteren Studien zur Dual-Therapie wurde dagegen meist die SVR24 verwendet. Im Folgenden werden SVR12 und SVR24-Raten in der Bewertung von Studienergebnissen synonym verwendet.

SVR12/24

In der RESTORE Studie waren insgesamt 65% der Patienten mit Genotyp 4-Infektion 12 Wochen nach Behandlungsende virusfrei (SVR12).

Im historischen Vergleich hierzu erreichten unter Dual-Therapie 53,0% der insgesamt 1284 Patienten eine SVR, die für die Meta-Analyse von Liu et al. auf Basis von 11 Publikationen ausgewertet wurden. Allerdings wurden dabei nur Publikationen berücksichtigt, die den IL28B-Status der Patienten berichteten, so dass die SVR-Rate hier nur teilweise die SVR-Rate der Gesamtpopulation der Genotyp 4-Infizierten widerspiegelt (Liu et al., 2014). Den Einfluss epidemiologischer Faktoren auf das virologische Ansprechen von Genotyp 4 Patienten zeigte die Studie von Roulot et al. Hier erreichten insgesamt 43,4% der Patienten eine SVR, wobei die Rate bei Ägyptern signifikant höher lag (54,9%) als bei französischen (40,3%) oder afrikanischen (32,4%) Patienten, die mit Dual-Therapie behandelt wurden (Roulot et al., 2007).

Therapienaive Patienten mit Genotyp 4-Infektion

82,9% der therapienaiven Patienten waren in der RESTORE Studie 12 Wochen nach Behandlungsende virusfrei (SVR12).

Eine retrospektive Studie, die 82 therapienaive Genotyp 4-Infizierte einschloss, berichtete eine SVR für 59,8% dieser Patienten (Dahlan et al., 2009). In der prospektiven Kohortenstudie von Hasan et al. (2004) mit 66 therapienaiven Genotyp 4-Infizierten erreichten 68% eine SVR. Insgesamt 49% der in der Studie von De Nicola et al. untersuchten Genotyp 4-Patienten erreichten unter Dual-Therapie eine SVR. Die Patientenpopulation umfasste 103 therapienaive Patienten (De Nicola et al., 2012). Die Unterschiede im virologischen Ansprechen bei Behandlung mit Dual-Therapie zwischen Genotyp 4-infizierten Schwarzafrikanern und Nicht-Schwarzafrikanern wurden in einer retrospektiven multizentrischen Studie an 209 therapienaiven Patienten untersucht. 26,5% der schwarzafrikanischen Patienten erreichten eine SVR, bei Nicht-Schwarzafrikanern lag die Rate bei 53,6% (Nkuize et al., 2013). Zur Verifizierung der aus Studien unter Dual-Therapie erreichten SVR-Raten in der klinischen Praxis wurde die multizentrische, prospektive Beobachtungsstudie von Urquijo et al. an 198 spanischen Genotyp 4 Patienten durchgeführt. Eine SVR erreichten 52,7% der Patienten (Urquijo et al., 2013).

Vorbehandelte Patienten (Relapser und Non-Responder) mit Genotyp 4-Infektion

86,4% der Patienten mit Relapse erreichten eine SVR12. Von den Partial-Respondern erreichten 60% eine SVR12, von den Null-Respondern 40%.

Genotyp 4-Patienten, die nicht auf eine vorherige Dual-Therapie ansprachen, wurden in nur einer kleinen Studie mit Dual-Therapie mit und ohne Amantidin untersucht. Nur ein Patient (5%) erreichte dabei mit Dual-Therapie eine SVR (Kamal, 2011).

Fazit und Ableitung des Zusatznutzens:

Simeprevir ermöglicht durch seine virusspezifische Wirkung eine Steigerung der Heilungsraten in Patienten mit Genotyp 4-Infektion im Vergleich zur Dual-Therapie. Das Erreichen einer SVR ist assoziiert mit einer Reduktion von leberbezogener Morbidität und Mortalität sowie der Gesamtmortalität. Das langanhaltende virologische Ansprechen stellt eine langfristige Freiheit von schweren Symptomen bzw. Folgekomplikationen dar. Für Patienten mit Genotyp 4-Infektion zeigen die Ergebnisse daher einen Zusatznutzen im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie (Dual-Therapie), der hier allerdings aufgrund eines in der Studie nicht angelegten Kontrollarmes nicht quantifizierbar ist.

Unerwünschte Ereignisse

Gesamtrate und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie Studienabbrüche

Ein UE hatten unter Triple-Therapie mit Simeprevir+Peginterferon alfa+Ribavirin 98,1% der Genotyp 4-Patienten nach 12 Wochen und 100% während der gesamten Behandlungsphase. Davon waren nur 4,7% (12 Wochen) bzw. 7,5% (gesamte Behandlungsphase) schwer. Die Studie wurde insgesamt von 2,8% der mit Genotyp 4 infizierten Patienten aufgrund eines UE abgebrochen.

In der Studie von Urquijo et al. erlitten 92,4% der Patienten ein UE, 10,1% der UE wurden als schwer eingestuft (Urquijo et al., 2013).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Anämie

Eine Anämie trat bei 9,3% der Patienten mit Genotyp 4-Infektion innerhalb der ersten 12 Wochen auf. Während der gesamten Behandlungsphase hatten 17,8% der Patienten eine Anämie.

Eine Anämie trat in der prospektiven Kohortenstudie von Hasan et al. mit 66 therapie-naiven Genotyp 4-Infizierten bei 30% der Patienten auf (Behandlungsdauer: 48 Wochen) (Hasan et al., 2004). In der Studie von Urquijo et al. zählte Anämie zu den häufigsten SUE (1,01%) (Urquijo et al., 2013).

Psychische Störungen

Nach 12 Wochen litten 32,7% der mit Simeprevir behandelten Genotyp 4-infizierten Patienten unter psychischen Störungen. Am Ende der Behandlungsphase waren es 42,1%.

In der Studie von Urquijo et al. wurden unter psychischen Störungen die Ereignisse Angst (8,08%), Depression (8,59%) und Schlaflosigkeit (25,25%) berichtet (Urquijo et al., 2013).

Bilirubin

Sowohl nach den ersten 12 Wochen als auch über die ganze Behandlungsphase zeigten 1,9% der mit Simeprevir behandelten Genotyp 4-Patienten erhöhte Bilirubinwerte.

Infektionen

Eine Infektion erlitten 14,0% bzw. 30,8% der Genotyp 4-Patienten (nach 12 Wochen bzw. während der gesamten Behandlungsphase).

Kutane Reaktion

14% der Genotyp 4-infizierten Patienten litten nach 12 Wochen und 23,4% der Patienten nach der gesamten Behandlungsphase unter kutanen Reaktionen.

Fazit und Ableitung des Zusatznutzens:

Insgesamt zeigte sich sowohl nach 12 Wochen Behandlungsdauer als auch über die gesamte Studiendauer weder eine Über- noch eine Unterlegenheit der Triple-Therapie mit Simeprevir. Da aus der Literatur keine entsprechenden Vergleichszahlen zur Verfügung stehen, kann keine Aussage über eine Über- oder Unterlegenheit für eine der beiden Therapieoptionen gemacht werden. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens für Genotyp 4-Infizierte

Trotz des aktuellen Fortschritts in der HCV-Therapie besteht für Patienten mit Genotyp 4-Infektion, besonders für diejenigen, die auf Dual-Therapie versagt haben, noch immer ein hoher therapeutischer Bedarf. Telaprevir und Boceprevir sind nicht zur Behandlung von Genotyp 4-Patienten zugelassen, damit steht diesen Patienten bisher nur das aktuell zugelassene Sofosbuvir zur Verfügung. Simeprevir ermöglicht durch seine virusspezifische Wirkung eine Steigerung der Heilungsraten in therapienaiven und ~erfahrenen Patienten mit Genotyp 4-Infektion. Den therapienaiven Patienten, die unter Dual-Therapie bisher nicht heilbar waren, wird durch Simeprevir eine Heilung ermöglicht. Auch für mit Dual-Therapie vorbehandelte Patienten (Relapser oder Non-Responder) mit Genotyp 4-Infektion, für die die Wahrscheinlichkeit, eine SVR zu erreichen, besonders gering ist, stellt Simeprevir eine wirksame Therapieoption mit hoher Heilungsrate dar.

5. Beschreibung des Zusatznutzens für Patienten für die einer Behandlung mit Interferon nicht geeignet oder nicht verträglich ist

Eine Interferon-Unverträglichkeit liegt bei etwa 12,4% der HCV-Patienten vor. Spezielle Kontraindikationen gegenüber einer Therapie mit Peginterferon alfa ergeben sich vor allem durch die potenziellen Medikamenteninteraktionen bei Patienten mit Begleitmedikation (Sarrazin et al., 2012). Zudem führen die potentiellen Nebenwirkungen bzw. Risiken einer Therapie häufig zu einem eingeschränkten Einsatz von Peginterferon alfa (Sarrazin et al., 2012).

Für Patienten mit Interferon-Unverträglichkeit und/oder Kontraindikation bestand bislang keine Therapiemöglichkeit. Mit Simeprevir erhalten Patienten mit chronischer HCV-Infektion für die eine Behandlung mit Interferon nicht geeignet ist oder die es nicht vertragen eine neue Behandlungsoption. Simeprevir kann in Kombination mit Sofosbuvir +/-Ribavirin bei der hier betrachteten Patientenpopulation eingesetzt werden. Die im Dossier dargestellten Ergebnisse der Studie COSMOS sollen eine Einschätzung zur Wirksamkeit und Sicherheit von Simeprevir geben. Auch, wenn die Studie nicht gezielt in Patienten mit Interferonintoleranz bzw. -unverträglichkeit durchgeführt wurde ist nicht von einem Unterschied zwischen Patienten mit Interferonintoleranz und der gesamten Studienpopulation auszugehen (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2).

SVR12/24

In der Studie COSMOS wurden 2 Patientengruppen betrachtet. In die Kohorte 1 wurden Null-Responder ohne fortgeschrittene Leberfibrose (F0-F2), in die Kohorte 2 wurden Null-Responder und therapienaive Patienten mit fortgeschrittener Leberfibrose (F3-F4) eingeschlossen.

Die SVR12 Rate der Patienten ohne fortgeschrittene Leberfibrose (Kohorte 1) lag bei 96,3% nach einer 12-wöchigen Behandlung und bei 79,2% bei einer 24-wöchigen Behandlung mit Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir und Ribavirin.

Eine SVR24 erreichten 96,3% (Behandlungsdauer 12 Wochen) bzw. 79,2% (Behandlungsdauer 24 Wochen) der Patienten ohne fortgeschrittene Leberzirrhose (Kohorte 1). Die Ergebnisse der SVR24 für Kohorte 2 liegen noch nicht vor, da die Studie noch laufend ist.

Die Spontanheilung bei einer chronischen HCV-Infektion kommt sehr selten vor (Watanabe et al., 2003; Scott et al., 2006; Raghuraman et al., 2012). In einer japanischen Gesundheitserhebung konnten Spontanheilungsraten von 0,5% / Person / Jahr detektiert werden. Die Gesundheitserhebung umfasste 435 Patienten mit chronischer HCV, davon erreichten im Jahr 1991 bis 1995 16 Patienten (3,7%) eine Virusfreiheit (Watanabe et al., 2003). Keiner der geheilten Patienten litt unter einer chronischen Lebererkrankung (Watanabe et al., 2003). Ähnliche Spontanheilungsraten wurden in einer prospektiven Studie in Alaska detektiert. Hier erreichten 5 Patienten (3,5%) von 139 untersuchten Patienten spontan eine Virusfreiheit (Scott et al., 2006). Interessanterweise gab es statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen der Spontanheilung und dem Alter und Geschlecht der Patienten. So war die Spontanheilung bei jungen und weiblichen Patienten am wahrscheinlichsten (Scott et al., 2006).

Fazit und Ableitung des Zusatznutzens:

Für Patienten mit Unverträglichkeit und/oder Kontraindikation für Peginterferon alfa zeigen die Ergebnisse einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen im Vergleich zu keiner Behandlung bzw. der theoretischen Möglichkeit einer Spontanheilung.

Unerwünschte Ereignisse

Gesamtrate und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie Studienabbrüche

Die Patienten der Kohorten 1 und 2 wurden bei der Analyse der unerwünschten Ereignisse gemeinsam betrachtet. Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse betrug 93,5 % bzw. 94,4% bei einer Behandlung von 12 bzw. 24 Wochen. Davon war jedoch kein Ereignis nach 12-wöchiger Behandlung und nur 3,7% der Ereignisse nach 24-wöchiger Behandlung schwerwiegend. Bei einer Behandlung mit Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir und Ribavirin über 12 Wochen brach kein Patient die Studie ab. Auch nach 24-wöchiger Behandlung wurde die Studie nur von 2 Patienten (3,7%) abgebrochen.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Anämie

Nach 12-wöchiger Behandlung hatten 13,0% der Patienten eine Anämie. Die Anämie-Rate stieg mit längerer Behandlungsdauer (24 Wochen) auf 29,6%.

Psychische Störungen

Unter Psychischen Störungen leiden 20,4% bzw. 25,9% der Patienten (12 bzw. 24-wöchige Behandlungsdauer).

Infektionen

Eine Infektion konnte bei 24,1 bzw. 38,9% der Patienten (12 bzw. 24-wöchige Behandlungsdauer) festgestellt werden.

Bilirubinwerte

Unter erhöhten Bilirubinwerten litt nur ein Patient (3,2%) bei einer Behandlungsdauer von 12 Wochen. Bei einer Behandlungsdauer von 24 Wochen zeigten 11,1% der Patienten erhöhte Bilirubinwerte.

Kutane Reaktion

Patienten litten zu 20,4% nach einer 12-wöchigen und zu 18,5% nach einer 24-wöchigen Behandlung mit Simeprevir+Sofosbuvir+Ribavirin unter kutanen Reaktionen.

Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens

Für Patienten mit chronischer HCV-Infektion und einer Interferon-Unverträglichkeit und/oder Kontraindikation bestanden bisher keine Behandlungsmöglichkeiten. Erst mit der Zulassung von Sofosbuvir wurde eine Therapieoption für einen Teil dieser Patientengruppe ermöglicht. Sofosbuvir kann als Ersttherapie oder bei Patienten mit Leberzirrhose oder Re-Therapie nach Non-Response auf Peginterferon alfa und Ribavirin eingesetzt werden. Die SVR-Raten bei einer Dual-Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin bei einer Ersttherapie liegen bei 50-80% (Sarrazin et al., 2014). Bei Patienten mit Leberzirrhose oder Re-Therapie nach Non-Response auf Peginterferon alfa und Ribavirin liegen die SVR-Raten deutlich niedriger (10-60%) (Sarrazin et al., 2014). Durch die Kombination von Simeprevir mit Sofosbuvir (mit oder ohne Ribavirin) besteht nun eine weitere Behandlungsoption für die gesamte betrachtete Patientenpopulation.

Laut den aktuellen Empfehlungen für eine Therapie von HCV wird auf die Möglichkeit einer Therapie in Kombination mit Simeprevir explizit hingewiesen, da die SVR-Raten deutlich höher liegen als bei einer dualen Therapie mit Sofosbuvir und Ribavirin (Sarrazin et al., 2014).

Für diese Therapiesituation wurde keine zVT durch den G-BA festgelegt. Da es für diese Patienten bisher keine Therapieoption gab, kann aktuell nur gegen eine Nicht-Behandlung verglichen werden bzw. besteht lediglich die theoretische Möglichkeit einer Spontanheilung.

Literaturdaten einer orientierenden Recherche zeigen, dass die Spontanheilung einer chronischen HCV-Infektion sehr selten vorkommt (Watanabe et al., 2003; Scott et al., 2006; Raghuraman et al., 2012). In einer japanischen Gesundheitserhebung konnten Spontanheilungsraten von 0,5% / Person / Jahr detektiert werden. Die Gesundheitserhebung umfasste 435 Patienten mit chronischer HCV, davon erreichten im Jahr 1991 bis 1995 16 Patienten (3,7%) eine Virusfreiheit (Watanabe et al., 2003). Keiner der geheilten Patienten

litt unter einer chronischen Lebererkrankung (Watanabe et al., 2003). Ähnliche Spontanheilungsraten wurden in einer prospektiven Studie in Alaska detektiert. Hier erreichten 5 (3,5%) von 139 untersuchten Patienten spontan eine Virusfreiheit (Scott et al., 2006). Interessanterweise gab es statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen der Spontanheilung und dem Alter und Geschlecht der Patienten. So war die Spontanheilung bei jungen und weiblichen Patienten am wahrscheinlichsten (Scott et al., 2006).

Vergleicht man diese Daten mit den SVR-Raten der COSMOS Studie (SVR12/24 von 92,6% bis 96,3% bei 12-wöchiger und 79,2% bis 93,3% bei 24-wöchiger Behandlung) würde sich ein Zusatznutzen zeigen, der als erheblich angesehen werden kann.

Insgesamt zeigte sich auch eine gute Verträglichkeit bei einer Behandlung mit Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir und Ribavirin.

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 4-177: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1 ohne Q80K-Polymorphismus	erheblich
Therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1 mit Q80K-Polymorphismus	beträchtlich
Therapieerfahrene Patienten (vorherige Behandlung mit pegyliertem oder nicht-pegyliertem Interferon mit oder ohne Ribavirin) mit Genotyp 1 mit virologischem Relapse auf Vortherapie (Relapser), ohne Q80K-Polymorphismus	erheblich
Therapieerfahrene Patienten (vorherige Behandlung mit pegyliertem oder nicht-pegyliertem Interferon mit oder ohne Ribavirin) mit Genotyp 1 mit virologischem Relapse auf Vortherapie (Relapser), mit Q80K-Polymorphismus	gering
Therapieerfahrene Patienten (vorherige Behandlung mit pegyliertem oder nicht-pegyliertem Interferon mit oder ohne Ribavirin) mit Genotyp 1 ohne Ansprechen auf Vortherapie (Non-Responder: partielle und Null-Responder)	erheblich
Therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 1 und HIV-Koinfektion	nicht quantifizierbar
Therapienaive und therapieerfahrene Patienten mit Hepatitis C-Infektion vom Genotyp 4	nicht quantifizierbar

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 nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Für die Fragestellungen der Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion vom Genotyp 4, einer HIV-Koinfektion und einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen Interferon existieren keine RCT, die zur Beantwortung geeignet sind. Die einzige verfügbare Evidenz liegt in Form von einarmigen Studien vor.

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 2005¹⁴, Molenberghs 2010¹⁵). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁶) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der

¹⁴ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁵ 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.

¹⁶ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

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 2006¹⁷) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

¹⁷ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Studie	Titel	Datenquelle
PILLAR (TMC435-TiDP16-C205)	<i>A Phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of TMC435 as part of a treatment regimen including peginterferon alfa 2a and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C infected subjects, Study no. TMC435-TiDP16-C205.</i>	(Janssen Research & Development, 2012a) (Janssen-Cilag GmbH, 2014c)
PROMISE (TMC435HPC3007)	<i>A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. placebo as part of a treatment regimen including peginterferon α-2a and ribavirin in hepatitis C, genotype 1 infected subjects who relapsed after previous interferon-based therapy TMC435HPC3007 (PROMISE)</i>	(Janssen Research & Development, 2013b) (Janssen-Cilag GmbH, 2014d)
QUEST-1 (TMC435-TiDP16-C208)	<i>A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy, Safety and Tolerability of TMC435 vs Placebo as Part of a Treatment Regimen Including Peginterferon α-2a and Ribavirin in Treatment-naïve, Genotype 1 Hepatitis C infected Subjects, TMC435-TiDP16-C208 (QUEST-1)</i>	(Janssen Research & Development, 2013a) (Janssen-Cilag GmbH, 2014e)
QUEST-2 (TMC435-TiDP16-C216)	<i>A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 versus placebo as part of a treatment regimen including peginterferon α-2a (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) or peginterferon α-2b (PegIntron®) and ribavirin (Rebetol®) in treatment-naïve, genotype 1, hepatitis C-infected subjects, TMC435-TiDP16-C216 (QUEST-2)</i>	(Janssen Research & Development, 2013d) (Janssen-Cilag GmbH, 2014f)
ATTAIN (TMC435HPC3001)	<i>A Phase III, randomized, double-blind trial to evaluate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. telaprevir, both in combination with PegIFNα-2a and ribavirin, in chronic hepatitis C genotype-1 infected subjects who were null or partial responders to prior PegIFNα and ribavirin therapy.</i>	(Janssen Research & Development, 2012b; Janssen Research & Development, 2014c) (Janssen-Cilag GmbH, 2014b)

Studie	Titel	Datenquelle
TMC435-TiDP16-C212	<i>A Phase III open-label study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of TMC435 plus PegIFNα-2a (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) triple therapy in chronic hepatitis C genotype-1 infected subjects who are co-infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1).</i>	(Janssen Research & Development, 2014a)
RESTORE	<i>An open-label, single-arm Phase III study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 in combination with PegIFNα-2a (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) in treatment-naïve or treatment-experienced, chronic hepatitis C virus genotype-4 infected subjects.</i>	(Janssen Research & Development, 2013f)
COSMOS	<i>An exploratory Phase IIa, randomized, open-label trial to investigate the efficacy and safety of 12 weeks or 24 weeks of TMC435 in combination with PSI-7977 with or without ribavirin in chronic hepatitis C genotype 1 infected prior null responders to peginterferon/ribavirin therapy or HCV treatment-naïve subjects</i>	(Janssen Research & Development, 2014b)

4.7 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] Alam, I., Stainbrook, T., Cecil, B., et al. 2010. Enhanced adherence to HCV therapy with higher dose ribavirin formulation: final analyses from the ADHERE registry. *Aliment Pharmacol Ther*, 32(4), 535-42.
- [2] Alberti, A. 2011. Impact of a sustained virological response on the long-term outcome of hepatitis C. *Liver Int*, 31 Suppl 118-22.
- [3] Aleman, S., Rahbin, N., Weiland, O., et al. 2013. A risk for hepatocellular carcinoma persists long-term after sustained virologic response in patients with hepatitis C-associated liver cirrhosis. *Clin Infect Dis*, 57(2), 230-6.
- [4] Arora, S., O'Brien, C., Zeuzem, S., et al. 2006. Treatment of chronic hepatitis C patients with persistently normal alanine aminotransferase levels with the combination of peginterferon α -2a (40 kDa) plus ribavirin: Impact on health-related quality of life. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 21(2), 406-412.
- [5] Backus, L. I., Boothroyd, D. B., Phillips, B. R., et al. 2011. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 9(6), 509-516 e1.

- [6] Barreiro, P., Labarga, P., Martin-Carbonero, L., et al. 2006. Sustained virological response following HCV therapy is associated with non-progression of liver fibrosis in HCV/HIV-coinfected patients. *Antivir Ther*, 11(7), 869-77.
- [7] Basso, M., Parisi, S. G., Mengoli, C., et al. 2013. Sustained virological response and baseline predictors in HIV-HCV coinfectd patients retreated with pegylated interferon and ribavirin after failing a previous interferon-based therapy: systematic review and meta-analysis. *HIV Clin Trials*, 14(4), 127-39.
- [8] Bayliss, M. S., Gandek, B., Bungay, K. M., et al. 1998. A questionnaire to assess the generic and disease-specific health outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Qual Life Res*, 7(1), 39-55.
- [9] Bernstein, D., Kleinman, L., Barker, C. M., et al. 2002. Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response in chronic hepatitis C patients. *Hepatology*, 35(3), 704-8.
- [10] Bonaccorso, S., Marino, V., Puzella, A., et al. 2002. Increased depressive ratings in patients with hepatitis C receiving interferon-alpha-based immunotherapy are related to interferon-alpha-induced changes in the serotonergic system. *J Clin Psychopharmacol*, 22(1), 86-90.
- [11] Bonkovsky, H. L. & Woolley, J. M. 1999. Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. The Consensus Interferon Study Group. *Hepatology*, 29(1), 264-70.
- [12] Braks, R. E., Ganne-Carrie, N., Fontaine, H., et al. 2007. Effect of sustained virological response on long-term clinical outcome in 113 patients with compensated hepatitis C-related cirrhosis treated by interferon alpha and ribavirin. *World J Gastroenterol*, 13(42), 5648-53.
- [13] Brazier, J., Jones, N. & Kind, P. 1993. Testing the validity of the Euroqol and comparing it with the SF-36 health survey questionnaire. *Qual Life Res*, 2(3), 169-80.
- [14] Brooks, R. 1996. EuroQol: the current state of play. *Health Policy*, 37(1), 53-72.
- [15] Bundesministerium für Gesundheit. 2012a. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Boceprevir. . Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1454/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_BAnz.pdf [Aufgerufen am 05.03.2014].
- [16] Bundesministerium für Gesundheit. 2012b. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Telaprevir. . Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1469/2012-03-29_AM-RL-XII_Telaprevir_BAnz.pdf [Aufgerufen am 05.03.2014].
- [17] Chen, J., Florian, J., Carter, W., et al. 2013. Earlier sustained virologic response end points for regulatory approval and dose selection of hepatitis C therapies. *Gastroenterology*, 144(7), 1450-1455 e2.
- [18] Chong, C. A., Gulamhussein, A., Heathcote, E. J., et al. 2003. Health-state utilities and quality of life in hepatitis C patients. *Am J Gastroenterol*, 98(3), 630-8.
- [19] Clark, V. C., Peter, J. A. & Nelson, D. R. 2013. New therapeutic strategies in HCV: second-generation protease inhibitors. *Liver Int*, 33 Suppl 180-4.
- [20] clinicaltrials.gov. 2012. NCT00882908 - Titel: TMC435-TiDP16-C205: A Phase II Study of TMC435 in Combination With Pegylated Interferon Alpha-2a and Ribavirin

- in Patients Infected With Genotype 1 Hepatitis C Virus Who Never Received Treatment (PILLAR). Verfügbar: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00882908> [Aufgerufen am 29.04.2014].
- [21] clinicaltrials.gov. 2013a. NCT01290679 - Titel: TMC435-TiDP16-C216 - Phase III Trial of TMC435 in Treatment-naïve, Genotype 1 Hepatitis C-infected Patients (QUEST-2). Verfügbar: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01290679> [Aufgerufen am 13.05.2014].
- [22] clinicaltrials.gov. 2013b. NCT01289782 - Titel: TMC435-TiDP16-C208 - Phase III Trial of TMC435 in Treatment-naïve, Genotype 1 Hepatitis C-infected Patients (QUEST-1). Verfügbar: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01289782> [Aufgerufen am 13.05.2014].
- [23] clinicaltrials.gov. 2014a. NCT01466790 - Titel: A Study of TMC435 in Combination With PSI-7977 (GS7977) in Chronic Hepatitis C Genotype 1-Infected Prior Null Responders To Peginterferon/Ribavirin Therapy or HCV Treatment-Naïve Patients (COSMOS). Verfügbar: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466790> [Aufgerufen am 29.04.2014].
- [24] clinicaltrials.gov. 2014b. NCT01567735 - Titel: A Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of TMC435 in Combination With PegIFN Alfa-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) in Treatment-Naïve or Treatment-Experienced, Chronic Hepatitis C Virus Genotype-4 Infected Patients (RESTORE). Verfügbar: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01567735> [Aufgerufen am 29.04.2014].
- [25] clinicaltrials.gov. 2014c. NCT01485991 - Titel: TMC435HPC3001 - An Efficacy, Safety and Tolerability Study for TMC435 vs Telaprevir in Combination With PegINF α -2a and Ribavirin in Chronic Hepatitis C Patients Who Were Null or Partial Responders to Prior PegINF α -2a and Ribavirin Therapy (ATTAIN). Verfügbar: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01485991> [Aufgerufen am 13.05.2014].
- [26] clinicaltrials.gov. 2014d. NCT01281839 - Titel: TMC435HPC3007 - Phase III Trial of TMC435 in Genotype 1 Hepatitis C-infected Patients Who Relapsed After Previous Therapy (PROMISE). Verfügbar: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01281839> [Aufgerufen am 13.05.2014].
- [27] clinicaltrials.gov. 2014e. NCT01479868 - Titel: A Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of TMC435 Along With Pegylated Interferon Alpha-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) Triple Therapy in Chronic Hepatitis C Genotype-1 Infected Patients Co-infected With Human Immunodeficiency Virus-Type 1. Verfügbar: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01479868> [Aufgerufen am 13.05.2014].
- [28] Dahlan, Y., Ather, H. M., Al-ahmadi, M., et al. 2009. Sustained virological response in a predominantly hepatitis C virus genotype 4 infected population. *World J Gastroenterol*, 15(35), 4429-33.
- [29] Dbouk, N., Arguedas, M. & Sheikh, A. 2008. Assessment of the PHQ-9 as a Screening Tool for Depression in Patients with Chronic Hepatitis C. *Dig Dis Sci*, 53(4), 1100-1106.
- [30] De Nicola, S., Aghemo, A., Rumi, M. G., et al. 2012. Interleukin 28B polymorphism predicts pegylated interferon plus ribavirin treatment outcome in chronic hepatitis C genotype 4. *Hepatology*, 55(2), 336-42.

- [31] DHHS. 2014. United States Department of Health and Human Services Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents - A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents (updated 1-May-2014). Verfügbar: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf> [Aufgerufen am 08.05.2014].
- [32] DiBonaventura, M., Wagner, J. S., Yuan, Y., et al. 2011a. The impact of hepatitis C on labor force participation, absenteeism, presenteeism and non-work activities. *J Med Econ*, 14(2), 253-61.
- [33] DiBonaventura, M., Yuan, Y., Wagner, J. S., et al. 2011b. The burden of viral hepatitis C in Europe: a propensity analysis of patient outcomes. *J Hepatol*, 54(1 Suppl), S471.
- [34] DiBonaventura, M., Yuan, Y., L'Italien, G., et al. 2012. The effect of Hepatitis C treatment on health-related quality of life, work productivity, and healthcare resource use among patients in Europe. *J Hepatol*, 56(2 Suppl), S434.
- [35] Dittner, A. J., Wessely, S. C. & Brown, R. G. 2004. The assessment of fatigue: a practical guide for clinicians and researchers. *J Psychosom Res*, 56(2), 157-70.
- [36] Dusheiko, G. 1997. Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 26(3 Suppl 1), 112S-121S.
- [37] El Khoury, A. C., Vietri, J. & Prajapati, G. 2012. The burden of untreated hepatitis C virus infection: a US patients' perspective. *Dig Dis Sci*, 57(11), 2995-3003.
- [38] EudraCT. 0000a. 2010-021337-31 - Titel: A Phase III open-label study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of TMC435 plus PegIFN-2a (Pegasys) and ribavirin (Copegus) triple therapy in chronic hepatitis C genotype-1 infected. Verfügbar: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021337-31 [Aufgerufen am 29.04.2014].
- [39] EudraCT. 0000b. 2011-004097-29 - Titel: An Open-Label, Single-Arm Phase III Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of TMC435 in Combination With PegIFN alfa-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) in Treatment-Naïve or Trea. Verfügbar: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004097-29 [Aufgerufen am 29.04.2014].
- [40] EudraCT. 0000c. 2010-021174-11 - A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 versus placebo as part of a treatment regimen including peginterferon α -2a (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) or peginterferon α -2b (PegIntron®) and ribavirin (Rebetol®) in treatment-naïve, genotype 1, hepatitis C-infected subjects. Verfügbar: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021174-11 [Aufgerufen am 29.04.2014].
- [41] EudraCT. 0000d. 2010-020444-36 - Titel: A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. placebo as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve, genotype 1 hepatitis C-infected subjects. Verfügbar: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020444-36 [Aufgerufen am 29.04.2014].
- [42] EudraCT. 0000e. 2010-021113-23 - Titel: A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. placebo as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in hepatitis C, genotype 1 infected subjects who relapsed after previous

- interferon-based therapy. Verfügbar: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021113-23 [Aufgerufen am 29.04.2014].
- [43] EudraCT. 0000f. 2008-007147-13 - Titel: A Phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of TMC435 as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C-infected subjects. Verfügbar: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007147-13 [Aufgerufen am 29.04.2014].
- [44] EudraCT. 0000g. 2011-001180-53 - A Phase III, randomized, double-blind trial to evaluate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. telaprevir, both in combination with PegIFN α -2a and ribavirin, in chronic hepatitis C genotype-1 infected subjects who were null or partial responders to prior PegIFN α and ribavirin therapy. Verfügbar: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001180-53 [Aufgerufen am 29.04.2014].
- [45] European Association for the Study of the Liver 2011. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, 55245–264.
- [46] European Medicines Agency. 2011. Guideline on clinical evaluation of medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/02/WC500102109.pdf [Aufgerufen am 05.03.2014].
- [47] Evon, D. M., Ramcharan, D., Belle, S. H., et al. 2009. Prospective analysis of depression during peginterferon and ribavirin therapy of chronic hepatitis C: results of the Virahep-C study. *Am J Gastroenterol*, 104(12), 2949-58.
- [48] Fagioli, S., Scalone, L., Ciampichini, R., et al. 2012. Costs and quality of life in patients with chronic hepatic diseases: the COME study results. *Digest Liver Dis*, 44(1 Suppl), S11.
- [49] Fried, M. W., Shiffman, M. L., Reddy, K. R., et al. 2002. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*, 347(13), 975-82.
- [50] Fried, M. W., Buti, M., Dore, G. J., et al. 2013. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: the randomized PILLAR study. *Hepatology*, 58(6), 1918-29.
- [51] Ge, D., Fellay, J., Thompson, A. J., et al. 2009. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*, 461(7262), 399-401.
- [52] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2012a. 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. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1888/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_TrG.pdf [Aufgerufen am 07.05.2014].
- [53] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2012b. Tragende Gründe 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. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1909/2012-03-29_AM-RL-XII_Telaprevir_TrG.pdf [Aufgerufen am 07.05.2014].
- [54] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2013. Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 18.07.2013 gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V Beratungsanforderung 2013-B-032
- [55] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2014a. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch vom 07.01.2014 gemäß § 8 AM-Nutzen V Beratungsanforderung

- 2013-B-032 Simeprevir zur Behandlung der chronischen Hepatitis C (Genotyp 1 und 4)
- [56] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2014b. Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 11.04.2014 gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-018.
- [57] Giannini, E. G., Basso, M., Savarino, V., et al. 2010. Sustained virological response to pegylated interferon and ribavirin is maintained during long-term follow-up of chronic hepatitis C patients. *Aliment Pharmacol Ther*, 31(4), 502-8.
- [58] Hasan, F., Asker, H., Al-Khaldi, J., et al. 2004. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4. *Am J Gastroenterol*, 99(9), 1733-7.
- [59] Hensley, R. D., Jones, A. K., Williams, A. G., et al. 2005. One-year clinical outcomes for Louisiana residents diagnosed with type 2 diabetes and hypertension. *J Am Acad Nurse Pract*, 17(9), 363-9.
- [60] Hollander, A., Foster, G. R. & Weiland, O. 2006. Health-related quality of life before, during and after combination therapy with interferon and ribavirin in unselected Swedish patients with chronic hepatitis C. *Scand J Gastroenterol*, 41(5), 577-85.
- [61] Hüppe, D., Zehnter, E., Mauss, S., et al. 2008. Epidemiology of chronic hepatitis C in Germany--an analysis of 10,326 patients in hepatitis centres and outpatient units. *Z Gastroenterol*, 46(1), 34-44.
- [62] Hüppe, D., Mauss, S., Zehnter, E., et al. 2011. Querschnittsanalyse zum Einsatz des IL28B-Polymorphismus im Praxisalltag bei Hepatitis C Patienten, die mit PEGINTERFERON ALFA-2A/RIBAVIRIN (PEG/RBV) behandelt wurden. *Z Gastroenterol*, 49(08), P345.
- [63] Iacobellis, A., Perri, F., Valvano, M. R., et al. 2011. Long-term outcome after antiviral therapy of patients with hepatitis C virus infection and decompensated cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 9(3), 249-53.
- [64] ICTRP. 2012a. EUCTR2010-021174-11-ES - Titel: A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 versus placebo as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) or peginterferon alfa-2b (PegIntron®) and ribavirin (Rebetol®) in treatment-naïve, genotype 1, hepatitis C-infected subjects - Quest 2. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/trial.aspx?trialid=EUCTR2010-021174-11-ES> [Aufgerufen am 07.05.2014].
- [65] ICTRP. 2012b. NCT00882908 - Titel: TMC435-TiDP16-C205: A Phase II Study of TMC435 in Combination With Pegylated Interferon Alpha-2a and Ribavirin in Patients Infected With Genotype 1 Hepatitis C Virus Who Never Received Treatment. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00882908> [Aufgerufen am 07.05.2014].
- [66] ICTRP. 2012c. EUCTR2010-021113-23-ES - Titel: ""Estudio en fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para investigar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de TMC435 frente a placebo como parte de una pauta con peginterferón alfa-2a y ribavirina en sujetos infectados por el genotipo 1 de la hepatitis C que han recidivado tras un tratamiento previo basado en interferón" "A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. placebo as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in hepatitis C, genotype 1 infected subjects who relapsed after previous interferon-based therapy" - Promise. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-021113-23-ES> [Aufgerufen am 07.05.2014].

- [67] ICTRP. 2012d. EUCTR2010-021337-31-GB - Titel: TMC435-TiDP16-C212 - Trial of TMC435 in Genotype 1 Hepatitis C and Human Immunodeficiency Virus Co-Infected Patients. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-021337-31-GB> [Aufgerufen am 07.05.2014].
- [68] ICTRP. 2012e. EUCTR2010-020444-36-GB - Titel: TMC435-TiDP16-C208 - Phase III Trial of TMC435 in Treatment-naïve, Genotype 1 Hepatitis C-infected Patients. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-020444-36-GB> [Aufgerufen am 07.05.2014].
- [69] ICTRP. 2012f. EUCTR2008-007147-13-DE - Titel: A Phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of TMC435 as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C-infected subjects. - PILLAR. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-007147-13-DE> [Aufgerufen am 07.05.2014].
- [70] ICTRP. 2012g. EUCTR2011-001180-53-PT - Titel: TMC435HPC3001 - An Efficacy, Safety and Tolerability Study for TMC435 vs Telaprevir in Combination With PegINFa-2a and Ribavirin in Chronic Hep C Patients who Were Null or Partial Responders to Prior PegINFa-2a and Ribavirin Therapy. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-001180-53-PT> [Aufgerufen am 07.05.2014].
- [71] ICTRP. 2013a. NCT01289782 - Titel: TMC435-TiDP16-C208 - Phase III Trial of TMC435 in Treatment-naïve, Genotype 1 Hepatitis C-infected Patients. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01289782> [Aufgerufen am 07.05.2014].
- [72] ICTRP. 2013b. NCT01290679 - Titel: TMC435-TiDP16-C216 - Phase III Trial of TMC435 in Treatment-naïve, Genotype 1 Hepatitis C-infected Patients. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01290679> [Aufgerufen am 07.05.2014].
- [73] ICTRP. 2013c. NCT01727323 - Titel: A Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of TMC435 Along With Pegylated Interferon Alpha-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) Triple Therapy in Chronic Hepatitis C Genotype-1 Infected Patients Co-infected With Human Immunodeficiency Virus-Type 1. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01727323> [Aufgerufen am 07.05.2014].
- [74] ICTRP. 2013d. NCT01281839 - Titel: TMC435HPC3007 - Phase III Trial of TMC435 in Genotype 1 Hepatitis C-infected Patients Who Relapsed After Previous Therapy. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01281839> [Aufgerufen am 07.05.2014].
- [75] ICTRP. 2014a. NCT01479868 - Titel: A Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of TMC435 Along With Pegylated Interferon Alpha-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) Triple Therapy in Chronic Hepatitis C Genotype-1 Infected Patients Co-infected With Human Immunodeficiency Virus-Type 1. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01479868> [Aufgerufen am 07.05.2014].
- [76] ICTRP. 2014b. NCT01485991 - Titel: TMC435HPC3001 - An Efficacy, Safety and Tolerability Study for TMC435 vs Telaprevir in Combination With PegINFa-2a and Ribavirin in Chronic Hepatitis C Patients Who Were Null or Partial Responders to Prior PegINFa-2a and Ribavirin Therapy.

- Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01485991> [Aufgerufen am 07.05.2014].
- [77] ICTRP. 2014c. EUCTR2011-004097-29-BE - Titel: An Open-Label, Single-Arm Phase III Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of TMC435 in Combination With PegIFN alfa-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) in Treatment-Naïve or Treatment-Experienced, Chronic Hepatitis C Virus Genotype-4 Infected Patients. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-004097-29-BE> [Aufgerufen am 07.05.2014].
- [78] ICTRP. 2014d. NCT01466790 - Titel: A Study of TMC435 in Combination With PSI-7977 (GS7977) in Chronic Hepatitis C Genotype 1-Infected Prior Null Responders To Peginterferon/Ribavirin Therapy or HCV Treatment-Naïve Patients. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01466790> [Aufgerufen am 07.05.2014].
- [79] Innes, H. A., Hutchinson, S. J., Allen, S., et al. 2011. Excess liver-related morbidity of chronic hepatitis C patients, who achieve a sustained viral response, and are discharged from care. *Hepatology*, 54(5), 1547-58.
- [80] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2011. Boceprevir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-11/2011-09-01-D-015_Boceprevir_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf [Aufgerufen am 05.03.2014].
- [81] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2012. Telaprevir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-37/2011-10-15-D-022_Telaprevir_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF [Aufgerufen am 05.03.2014].
- [82] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2013. Allgemeine Methoden - Version 4.1 vom 28.11.2013. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf [Aufgerufen am 05.03.2014].
- [83] Janssen-Cilag GmbH. 2013. Percent of patients as treated per submitted label.
- [84] Janssen-Cilag GmbH. 2014a. ATTAİN_Patients treated as per submitted label.
- [85] Janssen-Cilag GmbH 2014b. Zusatzanalyse zur Studie ATTAİN.
- [86] Janssen-Cilag GmbH. 2014c. Zusatzanalysen zur Studie PILLAR.
- [87] Janssen-Cilag GmbH 2014d. Zusatzanalyse zur Studie PROMISE.
- [88] Janssen-Cilag GmbH. 2014e. Zusatzanalysen zur Studie QUEST1.
- [89] Janssen-Cilag GmbH. 2014f. Zusatzanalyse zur Studie QUEST2.
- [90] Janssen-Cilag International NV. 2013. Fachinformation Incivo® 375 mg Filmtabletten (Telaprevir). Stand der Information: Dezember. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 12.05.2014].
- [91] Janssen-Cilag International NV 2014. Fachinformation Olysio® 150 mg Filmtabletten (Simeprevir). Stand der Information: Juni.
- [92] Janssen Research & Development. 2012a. Clinical Study Report: A Phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of TMC435 as part of a treatment regimen including peginterferon alfa 2a and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C infected subjects. TMC435-TiDP16-C205 (PILLAR).
- [93] Janssen Research & Development. 2012b. Clinical Trial Protocol Amendment II. A Phase III, randomized, double-blind trial to evaluate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. telaprevir, both in combination with PegIFN α -2a and

- ribavirin, in chronic hepatitis C genotype-1 infected subjects who were null or partial responders to prior PegIFN α and ribavirin therapy. TMC435HPC3001 (ATTAIN).
- [94] Janssen Research & Development. 2013a. Clinical Study Report: Final Analysis. A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs placebo as part of a treatment regimen including peginterferon α -2a and ribavirin in hepatitis C, genotype 1 infected subjects who relapsed after previous interferon-based therapy. TMC435HPC3007 (PROMISE).
- [95] Janssen Research & Development 2013b. Clinical Study Report: Primary Analysis. A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. placebo as part of a treatment regimen including peginterferon α -2a and ribavirin in hepatitis C, genotype 1 infected subjects who relapsed after previous interferon-based therapy. TMC435HPC3007 (PROMISE).
- [96] Janssen Research & Development. 2013c. Module 2.5 Clinical Overview. Chronic Hepatitis C Infection. TMC435 (simeprevir).
- [97] Janssen Research & Development 2013d. Clinical Study Report: Final Analysis. A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 versus placebo as part of a treatment regimen including peginterferon α -2a (Pegasys[®]) and ribavirin (Copegus[®]) or peginterferon α -2b (PegIntron[®]) and ribavirin (Rebetol[®]) in treatment-naïve, genotype 1, hepatitis C-infected subjects. TMC435-TiDP16-C216 (QUEST-2).
- [98] Janssen Research & Development 2013e. Clinical Study Report-Final Analysis. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy, Safety and Tolerability of TMC435 vs Placebo as Part of a Treatment Regimen Including Peginterferon α -2a and Ribavirin in Treatment-naïve, Genotype 1 Hepatitis C infected Subjects. TMC435-TiDP16-C208 (QUEST-1).
- [99] Janssen Research & Development. 2013f. Topline Results - Interim Analysis 2. An open-label, single-arm Phase III study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 in combination with PegIFN α -2a (Pegasys[®]) and ribavirin (Copegus[®]) in treatment-naïve or treatment-experienced, chronic hepatitis C virus genotype-4 infected subjects. TMC435HPC3011 (RESTORE).
- [100] Janssen Research & Development. 2014a. Clinical Study Report: Final Analysis: A Phase III open-label study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of TMC435 plus PegIFN α -2a (Pegasys[®]) and ribavirin (Copegus[®]) triple therapy in chronic hepatitis C genotype-1 infected subjects who are co-infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1). TMC435-TiDP16-C212.
- [101] Janssen Research & Development 2014b. Topline Results - Interim Analysis 5: SVR12 of Cohort 2. An exploratory Phase IIa, randomized, open-label trial to investigate the efficacy and safety of 12 weeks or 24 weeks of TMC435 in combination with PSI-7977 with or without ribavirin in chronic hepatitis C genotype 1 infected prior null responders to peginterferon/ribavirin therapy or HCV treatment-naïve subjects. TMC435HPC2002 (COSMOS).
- [102] Janssen Research & Development. 2014c. Topline Results - Week 60 Interim Analysis. A Phase III, randomized, double-blind trial to evaluate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. telaprevir, both in combination with PegIFN α -2a and ribavirin, in chronic hepatitis C genotype-1 infected subjects who were null or partial responders to prior PegIFN α and ribavirin therapy. TMC435HPC3001 (ATTAIN).
- [103] John-Baptiste, A. A., Tomlinson, G., Hsu, P. C., et al. 2009. Sustained Responders Have Better Quality of Life and Productivity Compared With Treatment Failures

- Long After Antiviral Therapy for Hepatitis C. *Am J Gastroenterol*, 104(10), 2439-2448.
- [104] Kamal, S. M. 2011. Hepatitis C virus genotype 4 therapy: progress and challenges. *Liver Int*, 31 Suppl 145-52.
- [105] Khatlab, M. A., Ferenci, P., Hadziyannis, S. J., et al. 2011. Management of hepatitis C virus genotype 4: recommendations of an international expert panel. *J Hepatol*, 54(6), 1250-62.
- [106] Kleinman, L., Zodet, M. W., Hakim, Z., et al. 2000. Psychometric evaluation of the fatigue severity scale for use in chronic hepatitis C. *Qual Life Res*, 9(5), 499-508.
- [107] Koh, C., Heller, T., Haynes-Williams, V., et al. 2013. Long-term outcome of chronic hepatitis C after sustained virological response to interferon-based therapy. *Aliment Pharmacol Ther*, 37(9), 887-94.
- [108] Krupp, L. B., LaRocca, N. G., Muir-Nash, J., et al. 1989. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*, 46(10), 1121-3.
- [109] Labarga, P., Soriano, V., Vispo, M. E., et al. 2007. Hepatotoxicity of Antiretroviral Drugs Is Reduced after Successful Treatment of Chronic Hepatitis C in HIV-Infected Patients. *Journal of Infectious Diseases*, 196(5), 670-676.
- [110] Lérias de Almeida, P. R., Alves de Mattos, A. & Valle Tovo, C. 2010. Sustained virological response according to the type of early virological response in HCV and HCV/HIV. *Ann Hepatol*, 9(2), 150-5.
- [111] Liu, G. G., DiBonaventura, M., Yuan, Y., et al. 2012. The burden of illness for patients with viral hepatitis C: evidence from a national survey in Japan. *Value Health*, 15(1 Suppl), S65-71.
- [112] Liu, T., Sha, K., Yang, L., et al. 2014. IL-28B Polymorphisms Correlated with Treatment Response in HCV-4 Mono-Infected Patients: A Meta-Analysis. *PLoS One*, 9(3), e91316.
- [113] Lo Re, V., 3rd, Amorosa, V. K., Localio, A. R., et al. 2009. Adherence to hepatitis C virus therapy and early virologic outcomes. *Clin Infect Dis*, 48(2), 186-93.
- [114] Lo Re, V., 3rd, Teal, V., Localio, A. R., et al. 2013. Adherence to hepatitis C virus therapy in HIV/hepatitis C-coinfected patients. *AIDS Behav*, 17(1), 94-103.
- [115] Manns, M. P., Wedemeyer, H. & Cornberg, M. 2006. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. *Gut*, 55(9), 1350-9.
- [116] Manns, M. P., Pockros, P. J., Norkrans, G., et al. 2013. Long-term clearance of hepatitis C virus following interferon alpha-2b or peginterferon alpha-2b, alone or in combination with ribavirin. *J Viral Hepat*, 20(8), 524-9.
- [117] Martinot-Peignoux, M., Stern, C., Maylin, S., et al. 2010. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology*, 51(4), 1122-6.
- [118] Maruoka, D., Imazeki, F., Arai, M., et al. 2012. Long-term cohort study of chronic hepatitis C according to interferon efficacy. *J Gastroenterol Hepatol*, 27(2), 291-9.
- [119] McGowan, C. E., Monis, A., Bacon, B. R., et al. 2013. A global view of hepatitis C: physician knowledge, opinions, and perceived barriers to care. *Hepatology*, 57(4), 1325-32.
- [120] McHutchison, J. G., Ware Jr, J. E., Bayliss, M. S., et al. 2001. The effects of interferon alpha-2b in combination with ribavirin on health related quality of life and work productivity. *J Hepatol*, 34(1), 140-147.

- [121] McHutchison, J. G., Shiffman, M. L., Gordon, S. C., et al. 2006. Sustained virologic response (SVR) to interferon-alpha-2b +/- ribavirin therapy at 6 months reliably predicts long-term clearance of HCV at 5-year follow-up. (744)
- [122] McLernon, D. J., Dillon, J. & Donnan, P. T. 2008. Health-state utilities in liver disease: a systematic review. *Med Decis Making*, 28(4), 582-92.
- [123] Morgan, T. R., Ghany, M. G., Kim, H. Y., et al. 2010. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology*, 52(3), 833-44.
- [124] Morisco, F., Granata, R., Stroffolini, T., et al. 2013. Sustained virological response: a milestone in the treatment of chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*, 19(18), 2793-8.
- [125] Moser, G. 2004. Hepatitis C und Psyche. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen*, 2(3), 20-22.
- [126] MSD Sharp & Dohme GmbH. 2013. Fachinformation PegIntron® Clearclick® Fertigpen 50/80/100/120/150 µg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem Fertigpen (Peginterferon alfa-2b). Stand der Information: November. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 12.05.2014].
- [127] MSD Sharp & Dohme GmbH. 2014. Fachinformation Victrelis® 200 mg Hartkapseln (Boceprevir), Stand der Information: März. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 12.05.2014].
- [128] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). 2012. Telaprevir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C. NICE technology appraisal guidance 252. Verfügbar: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13717/58912/58912.pdf> [Aufgerufen am 05.03.2014].
- [129] Ng, V. & Saab, S. 2011. Effects of a sustained virologic response on outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 9(11), 923-30.
- [130] Nkuize, M., Mulkay, J. P., Adler, M., et al. 2013. Response of Black African patients with hepatitis C virus genotype 4 to treatment with peg-interferon and ribavirin. *Acta Gastroenterol Belg*, 76(3), 291-9.
- [131] Nunez, M., Ocampo, A., Aguirrebengoa, K., et al. 2008. Incidence of anaemia and impact on sustained virological response in HIV/HCV-coinfected patients treated with pegylated interferon plus ribavirin. *J Viral Hepat*, 15363-369.
- [132] Papafragkakis, H., Murali, S. R., Moehlen, M., et al. 2012. Depression and pegylated interferon-based hepatitis C treatment. *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research*, 4(1), 25-35.
- [133] Pearlman, B. L. & Traub, N. 2011. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. *Clin Infect Dis*, 52(7), 889-900.
- [134] Pearlman, B. L. 2012. Protease inhibitors for the treatment of chronic hepatitis C genotype-1 infection: the new standard of care. *Lancet Infect Dis*, 12(9), 717-28.
- [135] Peribanez-Gonzalez, M., da Silva, M. H., Vilar, F. C., et al. 2013. Response predictors and clinical benefits of hepatitis C retreatment with pegylated interferon and ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Ann Hepatol*, 12(2), 228-35.
- [136] PharmNet.Bund. 0000a. 2010-020444-36 - 4037285 - Titel: A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. placebo as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve, genotype 1 hepatitis C-infected

- subjects - Verfügbar: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm> [Aufgerufen am 08.05.2014].
- [137] PharmNet.Bund. 0000b. 2010-021337-31 - 4037552 - Titel: A Phase III open-label study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of TMC435 plus PegIFNalpha-2a (Pegasys) and ribavirin (Copegus) triple therapy in chronic hepatitis C genotype-1 infected subjects who are co-infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1). - 2010-021337-31 - 4037552. Verfügbar: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm> [Aufgerufen am 08.05.2014].
- [138] PharmNet.Bund. 0000c. 2011-001180-53 - 4037858 - Titel: A Phase III, randomized, double-blind trial to evaluate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. telaprevir, both in combination with PegIFNalpha-2a and ribavirin, in chronic hepatitis C genotype-1 infected subjects who were null or partial responders to prior PegIFNalpha and ribavirin therapy. - 2011-001180-53 - 4037858. Verfügbar: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm> [Aufgerufen am 08.05.2014].
- [139] PharmNet.Bund. 0000d. 2010-021174-11 - 4036876 - Titel: A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 versus placebo as part of a treatment regimen including peginterferon alpha-2a (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) or peginterferon alpha-2b (PegIntron®) and ribavirin (Rebetol®) in treatment-naïve, genotype 1, hepatitis C-infected subjects. - 2010-021174-11 - 4036876. Verfügbar: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm> [Aufgerufen am 08.05.2014].
- [140] PharmNet.Bund. 0000e. 2008-007147-13 - 4035098 - Titel: A Phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of TMC435 as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C-infected subjects. - 2008-007147-13 - 4035098. Verfügbar: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm> [Aufgerufen am 08.05.2014].
- [141] PharmNet.Bund. 0000f. 2010-021113-23 - 4036875 - Titel: A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. placebo as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in hepatitis C, genotype 1 infected subjects who relapsed after previous interferon-based therapy - 2010-021113-23 - 4036875. Verfügbar: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm> [Aufgerufen am 08.05.2014].
- [142] Pineda, J. A., Mira, J. A., Gil Ide, L., et al. 2007. Influence of concomitant antiretroviral therapy on the rate of sustained virological response to pegylated interferon plus ribavirin in hepatitis C virus/HIV-coinfected patients. *J Antimicrob Chemother*, 60(6), 1347-54.
- [143] Radloff, L. S. 1977. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Applied Psychological Measurement*, 1(3), 385-401.
- [144] Raghuraman, S., Park, H., Osburn, W., et al. 2012. Spontaneous Clearance of Chronic Hepatitis C Virus Infection Is Associated With Appearance of Neutralizing Antibodies and Reversal of T-Cell Exhaustion. *Journal of Infectious Diseases*, 205763-71.
- [145] Ratiopharm GmbH. 2012. Fachinformation. Ribavirin-ratiopharm® 200 mg Filtabletten. Ribavirin-ratiopharm® 400 mg Filtabletten. Stand der Information: Mai. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 12.05.2014].

- [146] Reilly, M. C., Zbrozek, A. S. & Dukes, E. M. 1993. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics*, 4(5), 353-65.
- [147] Robert Koch-Institut (RKI). 2012. Epidemiologisches Bulletin. 24. September 2012 / Nr. 38. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland. Virushepatitis B, C und D im Jahr 2011. Verfügbar: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/38_12.pdf?__blob=publicationFile [Aufgerufen am 05.03.2014].
- [148] Robert Koch-Institut (RKI). 2013. SurvStat. Übermittelte Hepatitis C-Fälle nach Geschlecht und Altersgruppe, Deutschland, 2013, Datenstand: 13.11.2013. Verfügbar: <http://www3.rki.de/SurvStat>.
- [149] Robert Koch Institut (RKI) & Statistisches Bundesamt. 2003. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Hepatitis C. Heft 15. Verfügbar: http://www.gbe-bund.de/gbe10/owards.prc_show_pdf?p_id=8290&p_sprache=d&p_uid=gast&p_aid=4921231&p_lfd_nr=6 [Aufgerufen am 05.03.2014].
- [150] Roche Pharma AG. 2013. Fachinformation. Roferon®-A 3; 4,5; 6; 9 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung (Interferon alfa-2a). Stand der Information: Juli. Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 12.05.2014].
- [151] Rodriguez-Torres, M., Slim, J., Bhatti, L., et al. 2012. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for HIV-HCV genotype 1 coinfecting patients: a randomized international trial. *HIV Clin Trials*, 13(3), 142-52.
- [152] Roulot, D., Bourcier, V., Grando, V., et al. 2007. Epidemiological characteristics and response to peginterferon plus ribavirin treatment of hepatitis C virus genotype 4 infection. *J Viral Hepat*, 14(7), 460-7.
- [153] Rutter, K., Hofer, H., Beinhardt, S., et al. 2013. Durability of SVR in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon-alpha2a/ribavirin in combination with a direct-acting anti-viral. *Aliment Pharmacol Ther*, 38(2), 118-23.
- [154] Sarkar, S., Jiang, Z., Evon, D. M., et al. 2012. Fatigue before, during and after antiviral therapy of chronic hepatitis C: results from the Virahep-C study. *J Hepatol*, 57(5), 946-52.
- [155] Sarrazin, C., Berg, T., Ross, R. S., et al. 2010. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection. *Z Gastroenterol*, 48(2), 289-351.
- [156] Sarrazin, C., Berg, T., Cornberg, M., et al. 2012. Expert opinion on boceprevir- and telaprevir-based triple therapies of chronic hepatitis C. *Z Gastroenterol*, 50(1), 57-72.
- [157] Sarrazin, C., Buggisch, P., Hinrichsen, H., et al. 2014. Praxisempfehlung zur Therapie der chronischen Hepatitis C nach Zulassung des Polymerase-Inhibitors Sofosbuvir. Verfügbar: http://www.gastromed-bng.de/tl_files/Aerzte%20News/140128-EmpfehlungTherapieHCVnachZulassungSofosbuvir.pdf [Aufgerufen am 08.05.2014].
- [158] Schäfer, A., Wittchen, H. U., Backmund, M., et al. 2009. Psychopathological changes and quality of life in hepatitis C virus-infected, opioid-dependent patients during maintenance therapy. *Addiction*, 104(4), 630-40.
- [159] Scott, J., McMahon, B., Bruden, D., et al. 2006. High Rate of Spontaneous Negativity for Hepatitis C Virus RNA after Establishment of Chronic Infection in Alaska Natives. *Clinical Infectious Diseases*, 42, 945-52.

- [160] Scott, J., Rosa, K., Fu, M., et al. 2013. Fatigue Severity Scale: Reliability, Validity And Interpretation Of Change -- Evidence From Two Clinical Trials In Patients With Chronic Hcv Infection. *Value Health*, 16(3), A216.
- [161] Sherman, K. E., Flamm, S. L., Afdhal, N. H., et al. 2011. Response-Guided Telaprevir Combination Treatment for Hepatitis C Virus Infection. *New England Journal of Medicine*, 365(11), 1014-1024.
- [162] Sinakos, E., Gigi, E., Lalla, T., et al. 2010. Health-related quality of life in Greek chronic hepatitis C patients during pegylated interferon and ribavirin treatment. *Hippokratia*, 14(2), 122-5.
- [163] Singal, A. G., Volk, M. L., Jensen, D., et al. 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.
- [164] Singal, A. G., Dharia, T. D., Malet, P. F., et al. 2013. Long-term benefit of hepatitis C therapy in a safety net hospital system: a cross-sectional study with median 5-year follow-up. *BMJ Open*, 3(9), e003231.
- [165] Sood, A., Midha, V., Mehta, V., et al. 2010. How sustained is sustained viral response in patients with hepatitis C virus infection? *Indian J Gastroenterol*, 29(3), 112-5.
- [166] Soriano, V., Vispo, E., Fernandez-Montero, J. V., et al. 2013. Update on HIV/HCV coinfection. *Curr HIV/AIDS Rep*, 10(3), 226-34.
- [167] Su, J., Brook, R. A., Kleinman, N. L., et al. 2010. The impact of hepatitis C virus infection on work absence, productivity, and healthcare benefit costs. *Hepatology*, 52(2), 436-42.
- [168] Swain, M. G. 2006. Fatigue in liver disease: pathophysiology and clinical management. *Can J Gastroenterol*, 20(3), 181-8.
- [169] Trapero-Marugan, M., Mendoza, J., Chaparro, M., et al. 2011. Long-term outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to peginterferon plus ribavirin. *World J Gastroenterol*, 17(4), 493-8.
- [170] Urquijo, J. J., Diago, M., Boadas, J., et al. 2013. Safety and efficacy of treatment with pegylated interferon alpha-2a with ribavirin in chronic hepatitis C genotype 4. *Ann Hepatol*, 12(1), 30-5.
- [171] van der Meer, A. J., Veldt, B. J., Feld, J. J., 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.
- [172] van Rooijen, E. M., Hotho, D., Agthoven, M., et al. 2011. The Cost and Quality of Life of Hepatitis C in the Netherlands. *Value Health*, 14(7), A394.
- [173] Veldt, B. J., Heathcote, E. J., Wedemeyer, H., et al. 2007. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med*, 147(10), 677-84.
- [174] Wagner, G., Osilla, K. C., Garnett, J., et al. 2011. Patient Characteristics Associated with HCV Treatment Adherence, Treatment Completion, and Sustained Virologic Response in HIV Coinfected Patients. *AIDS Research and Treatment*, Article ID 9034807.
- [175] Watanabe, H., Saito, T., Shinzawa, H., et al. 2003. Spontaneous Elimination of Serum Hepatitis C Virus (HCV) RNA in Chronic HCV Carriers: A Population-Based Cohort Study. *J Med Virol*, 71(56-61).
- [176] Wedemeyer, H., Hardtke, S. & Cornber, M. 2012. Therapie der Hepatitis C. Aktuelle Standards und zukünftige Entwicklungen. *Chemother J*, 211-7.

- [177] Whitehead, L. 2009. The measurement of fatigue in chronic illness: a systematic review of unidimensional and multidimensional fatigue measures. *J Pain Symptom Manage*, 37(1), 107-28.
- [178] Wong, S. S., Wilczynski, N. L. & Haynes, R. B. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*, 94(4), 451-5.
- [179] World Health Organization. 2014. Global Alert and Response (GAR): Hepatitis C. Verfügbar: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index2.html> [Aufgerufen am 13.05.2014].
- [180] Wright, M., Grieve, R., Roberts, J., et al. 2006. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 10(21), 1-113, iii.
- [181] Zdilar, D., Franco-Bronson, K., Buchler, N., et al. 2000. Hepatitis C, interferon alfa, and depression. *Hepatology*, 31(6), 1207-11.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁸] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁸ 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

Die Literaturrecherche wird in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequentielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wird. Es wird weder eine Sprach- noch eine Jahreseinschränkung vorgenommen.

Mithilfe von aktuell validierten Filtern wird eine Einschränkung auf RCT vorgenommen. Für die Suche wird die Plattform OVID verwendet.

Datenbankname	EMBASE Classic + EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	24.03.2014
Zeitsegment	1947 bis 2014 März 21
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006)

Tabelle 4-178: Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic + EMBASE 1947 bis 2014 März 21

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C virus/ or exp hepatitis C/ or Hepatitis C.mp.	95579
2	(hep*C or hep* C or hcv* or hepacivirus*).mp.	427685
3	non a non b hepatitis.mp. or hepatitis non A non B/	3471
4	1 or 2 or 3	429206
5	Simeprevir.mp. or exp simeprevir/	252
6	(TMC435* or TMC 435* or R494617 or JNJ-38733214-AAA or sovriad* or olysio*).mp.	324
7	923604-59-5.rm.	197
8	5 or 6 or 7	423
9	4 and 8	416
10	(random* or double-blind*).tw.	921977
11	placebo*.mp.	329992
12	10 or 11	1092230
13	9 and 12	107
14	remove duplicates from 13	105

Datenbankname	MEDLINE(R) without Revisions
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	24.03.2014
Zeitsegment	1946 bis März Woche 2 2014
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006- Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006)

Tabelle 4-179: Ovid: Suchstrategie MEDLINE(R) without Revisions 1946 bis März Woche 2 2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C/ or Hepatitis C.mp. or exp Hepatitis C, Chronic/ or exp Hepacivirus/	59735
2	(hep* C or hep*C or hcv* or hepacivirus*).mp.	295040
3	1 or 2	295042
4	Simeprevir.mp.	8
5	(TMC435* or TMC 435* or R494617 or JNJ-38733214-AAA or sovriad* or olysis*).mp.	23
6	923604-59-5.rm.	0
7	4 or 5 or 6	28
8	randomized controlled trial.pt.	360373
9	(randomized or placebo).mp.	564129
10	8 or 9	564129
11	3 and 7	27
12	10 and 11	4

Datenbankname	Cochrane EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	05.05.2014
Zeitsegment	1991 bis April 2014
Suchfilter	kein Filter

Tabelle 4-180: Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis April 2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C/ or Hepatitis C.mp. or exp Hepatitis C, Chronic/ or exp Hepacivirus/	3722
2	(hep* C or hep*C or hcv* or hepacivirus*).mp.	12746
3	1 or 2	12746
4	Simeprevir.mp.	4
5	(TMC435* or TMC 435* or R494617 or JNJ-38733214-AAA or sovirad* or olysio*).mp.	17
6	[923604-59-5.rn.]	0
7	4 or 5 or 6	18
8	3 and 7	17

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Die Literaturrecherche wird in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequentielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wird. Es wird weder eine Sprach- noch eine Jahreseinschränkung vorgenommen.

Aus Abschnitt 4.3.1 geht hervor, dass für die folgenden Fragestellungen keine Evidenz aus RCT vorliegt:

- Ist für Simeprevir (Olysio®) in Kombination mit anderen Arzneimitteln bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotyp 4-Infektion), die therapienaiv oder therapieerfahren sind, ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dual-Therapie: Peginterferon alfa in Kombination mit Ribavirin) nachweisbar?
- Ist für Simeprevir (Olysio®) in Kombination mit anderen Arzneimitteln bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotyp 1-Infektion) und mit HIV-Koinfektion, die therapienaiv oder therapieerfahren sind, ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dual-Therapie: Peginterferon alfa in Kombination mit Ribavirin) nachweisbar?

Die Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgt für diese Fragestellungen.

Es wird keine Einschränkung auf RCT vorgenommen. Für die Suche wird die Plattform OVID verwendet.

Datenbankname EMBASE Classic + EMBASE
Suchoberfläche Ovid
Datum der Suche 24.03.2014
Zeitsegment 1947 bis 2014 März 21
Suchfilter kein Filter verwendet

Tabelle 4-181: Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic + EMBASE 1947 bis 2014 März 21

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C virus/ or exp hepatitis C/ or Hepatitis C.mp.	95579
2	(hep*C or hep* C or hcv* or hepacivirus*).mp.	427685
3	non a non b hepatitis.mp. or hepatitis non A non B/	3471
4	1 or 2 or 3	429206
5	Simeprevir.mp. or exp simeprevir/	252
6	(TMC435* or TMC 435* or R494617 or JNJ-38733214-AAA or sovriad* or olysio*).mp.	324
7	923604-59-5.rn.	197
8	5 or 6 or 7	423
9	4 and 8	416
10	remove duplicates from 9	411

Datenbankname MEDLINE(R) without Revisions
Suchoberfläche Ovid
Datum der Suche 24.03.2014
Zeitsegment 1946 bis März Woche 2 2014
Suchfilter kein Filter verwendet

Tabelle 4-182: Ovid: Suchstrategie MEDLINE(R) without Revisions 1946 bis März Woche 2 2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C/ or Hepatitis C.mp. or exp Hepatitis C, Chronic/ or exp Hepacivirus/	59735
2	(hep* C or hep*C or hcv* or hepacivirus*).mp.	295040
3	1 or 2	295042
4	Simeprevir.mp.	8
5	(TMC435* or TMC 435* or R494617 or JNJ-38733214-AAA or sovriad* or olysio*).mp.	23
6	923604-59-5.m.	0
7	4 or 5 or 6	28
8	3 and 7	27

Datenbankname	Cochrane EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials April 2014, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to March 2014, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2014, EBM Reviews - Health Technology Assessment 1st Quarter 2014, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2014
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	05.05.2014
Zeitsegment	1991 bis 1. Quartal bzw. April 2014
Suchfilter	kein Filter verwendet

Tabelle 4-183: Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis 1. Quartal bzw. April 2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C/ or Hepatitis C.mp. or exp Hepatitis C, Chronic/ or exp Hepacivirus/	4392
2	(hep* C or hep*C or hcv* or hepacivirus*).mp.	14541
3	1 or 2	14541
4	Simeprevir.mp.	6
5	(TMC435* or TMC 435* or R494617 or JNJ-38733214-AAA or sovriad* or olysio*).mp.	17

#	Suchbegriffe	Ergebnis
6	[923604-59-5.rn.]	0
7	4 or 5 or 6	20
8	3 and 7	19

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die Literaturrecherche wird in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials) durchgeführt, wobei für jede einzelne Datenbank eine sequentielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wird. Es wird weder eine Sprach- noch eine Jahreseinschränkung vorgenommen.

Aus Abschnitt 4.3.1 geht hervor, dass für die folgenden Fragestellungen keine Evidenz aus RCT vorliegt:

- Ist für Simeprevir (Olysio®) in Kombination mit anderen Arzneimitteln bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotyp 4-Infektion), die therapienaiv oder therapieerfahren sind, ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dual-Therapie: Peginterferon alfa in Kombination mit Ribavirin) nachweisbar?
- Ist für Simeprevir (Olysio®) in Kombination mit anderen Arzneimitteln bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotyp 1-Infektion) und mit HIV-Koinfektion, die therapienaiv oder therapieerfahren sind, ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dual-Therapie: Peginterferon alfa in Kombination mit Ribavirin) nachweisbar?

Die Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgt für diese Fragestellungen.

Es wird keine Einschränkung auf RCT vorgenommen. Für die Suche wird die Plattform OVID verwendet.

Datenbankname	EMBASE Classic + EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	24.03.2014
Zeitsegment	1947 bis 2014 März 21
Suchfilter	kein Filter verwendet

Tabelle 4-184: Ovid: Suchstrategie EMBASE Classic + EMBASE 1947 bis 2014 März 21

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C virus/ or exp hepatitis C/ or Hepatitis C.mp.	95579
2	(hep*C or hep* C or hcv* or hepacivirus*).mp.	427685
3	non a non b hepatitis.mp. or hepatitis non A non B/	3471
4	1 or 2 or 3	429206
5	Simeprevir.mp. or exp simeprevir/	252
6	(TMC435* or TMC 435* or R494617 or JNJ-38733214-AAA or sovriad* or olysio*).mp.	324
7	923604-59-5.rn.	197
8	5 or 6 or 7	423
9	4 and 8	416
10	remove duplicates from 9	411

Datenbankname MEDLINE(R) without Revisions

Suchoberfläche Ovid

Datum der Suche 24.03.2014

Zeitsegment 1946 bis März Woche 2 2014

Suchfilter kein Filter verwendet

Tabelle 4-185: Ovid: Suchstrategie MEDLINE(R) without Revisions 1946 bis März Woche 2 2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C/ or Hepatitis C.mp. or exp Hepatitis C, Chronic/ or exp Hepacivirus/	59735
2	(hep* C or hep*C or hcv* or hepacivirus*).mp.	295040
3	1 or 2	295042
4	Simeprevir.mp.	8
5	(TMC435* or TMC 435* or R494617 or JNJ-38733214-AAA or sovriad* or olysio*).mp.	23
6	923604-59-5.rn.	0
7	4 or 5 or 6	28
8	3 and 7	27

Datenbankname	Cochrane EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials April 2014, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to March 2014, EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2014, EBM Reviews - Health Technology Assessment 1st Quarter 2014, EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2014
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	05.05.2014
Zeitsegment	1991 bis 1. Quartal bzw. April 2014
Suchfilter	kein Filter verwendet

Tabelle 4-186: Ovid: Suchstrategie Cochrane 1991 bis 1. Quartal bzw. April 2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hepatitis C/ or Hepatitis C.mp. or exp Hepatitis C, Chronic/ or exp Hepacivirus/	4392
2	(hep* C or hep*C or hcv* or hepacivirus*).mp.	14541
3	1 or 2	14541
4	Simeprevir.mp.	6
5	(TMC435* or TMC 435* or R494617 or JNJ-38733214-AAA or sovriad* or olysio*).mp.	17
6	[923604-59-5.rn.]	0
7	4 or 5 or 6	20
8	3 and 7	19

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	06.03.2014
Suchstrategie	hepatitis c OR hcv [Condition] AND simeprevir OR TMC435 OR TMC435350 [Intervention] AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	24

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	06.03.2014
Suchstrategie	hepatitis c [Condition] AND simeprevir OR TMC435 [Intervention] AND ALL [Recruitment status]
Treffer	66

Studienregister EU Clinical Trials Register
Internetadresse <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
Datum der Suche 06.03.2014
Suchstrategie hepatitis c AND R494617
 AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer 15

Studienregister PharmNet.Bund
Internetadresse <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>
Datum der Suche 06.03.2014
Suchstrategie ?simeprevir? [Textfelder]
 ODER ?simeprevir? [Active substance]
 ODER ?JNJ-38733214-AAA? [Active substance]
 UND hepatitis c [Medical condition]

 ((FT=?simeprevir? OR (ASUINN=?simeprevir"? OR
 ASUSUPPCODE=?simeprevir"? OR
 ASUODESCNAME=?simeprevir"?)) OR (ASUINN=?JNJ-
 38733214-AAA"? OR ASUSUPPCODE=?JNJ-38733214-
 AAA"? OR ASUODESCNAME=?JNJ-38733214-AAA"?)) AND
 (GIMEDCOND=hepatitis c OR GIMEDCONDLAY=hepatitis c)
Treffer 13

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Aus Abschnitt 4.3.1 geht hervor, dass für die folgenden Fragestellungen keine Evidenz aus RCT vorliegt:

- Ist für Simeprevir (Olysio[®]) in Kombination mit anderen Arzneimitteln bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotyp 4-Infektion), die therapienaiv oder therapieerfahren sind, ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dual-Therapie: Peginterferon alfa in Kombination mit Ribavirin) nachweisbar?

- Ist für Simeprevir (Olysio®) in Kombination mit anderen Arzneimitteln bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotyp 1-Infektion) und mit HIV-Koinfektion, die therapienaiv oder therapieerfahren sind, ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dual-Therapie: Peginterferon alfa in Kombination mit Ribavirin) nachweisbar?

Die Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgt für diese Fragestellungen.

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	06.03.2014
Suchstrategie	hepatitis c OR hcv [Condition] AND simeprevir OR TMC435 OR TMC435350 [Intervention] AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	24

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	06.03.2014
Suchstrategie	hepatitis c [Condition] AND simeprevir OR TMC435 [Intervention] AND ALL [Recruitment status]
Treffer	66

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	06.03.2014
Suchstrategie	hepatitis c AND R494617 AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	15

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	06.03.2014
Suchstrategie	?simeprevir? [Textfelder] ODER ?simeprevir? [Active substance] ODER ?JNJ-38733214-AAA? [Active substance] UND hepatitis c [Medical condition] ((FT=?simeprevir? OR (ASUINN=?"simeprevir"? OR ASUSUPPCODE=?"simeprevir"? OR ASUODESCNAME=?"simeprevir"?)) OR (ASUINN=?"JNJ-38733214-AAA"? OR ASUSUPPCODE=?"JNJ-38733214-AAA"? OR ASUODESCNAME=?"JNJ-38733214-AAA"?)) AND (GIMEDCOND=hepatitis c OR GIMEDCONDLAY=hepatitis c)
Treffer	13

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Aus Abschnitt 4.3.1 geht hervor, dass für die folgenden Fragestellungen keine Evidenz aus RCT vorliegt:

- Ist für Simeprevir (Olysio®) in Kombination mit anderen Arzneimitteln bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotyp 4-Infektion), die therapienaiv oder therapieerfahren sind, ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dual-Therapie: Peginterferon alfa in Kombination mit Ribavirin) nachweisbar?
- Ist für Simeprevir (Olysio®) in Kombination mit anderen Arzneimitteln bei erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C (Genotyp 1-Infektion) und mit HIV-Koinfektion, die therapienaiv oder therapieerfahren sind, ein medizinischer Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dual-Therapie: Peginterferon alfa in Kombination mit Ribavirin) nachweisbar?

Die Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgt für diese Fragestellungen.

Studienregister clinicaltrials.gov
Internetadresse <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced>
Datum der Suche 06.03.2014
Suchstrategie hepatitis c OR hcv [Condition]
AND simeprevir OR TMC435 OR TMC435350 [Intervention]
AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer 24

Studienregister WHO ICTRP
Internetadresse <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>
Datum der Suche 06.03.2014
Suchstrategie hepatitis c [Condition]
AND simeprevir OR TMC435 [Intervention]
AND ALL [Recruitment status]
Treffer 66

Studienregister EU Clinical Trials Register
Internetadresse <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
Datum der Suche 06.03.2014
Suchstrategie hepatitis c AND R494617
AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer 15

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	06.03.2014
Suchstrategie	?simeprevir? [Textfelder] ODER ?simeprevir? [Active substance] ODER ?JNJ-38733214-AAA? [Active substance] UND hepatitis c [Medical condition] ((FT=?simeprevir? OR (ASUINN=?"simeprevir"? OR ASUSUPPCODE=?"simeprevir"? OR ASUODESCNAME=?"simeprevir"?)) OR (ASUINN=?"JNJ-38733214-AAA"? OR ASUSUPPCODE=?"JNJ-38733214-AAA"? OR ASUODESCNAME=?"JNJ-38733214-AAA"?)) AND (GIMEDCOND=hepatitis c OR GIMEDCONDLAY=hepatitis c)
Treffer	13

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

Alle Artikel konnten auf Grundlage des Titels/Abstracts ausgeschlossen werden.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Alle Artikel konnten auf Grundlage des Titels/Abstracts ausgeschlossen werden.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Alle Artikel konnten auf Grundlage des Titels/Abstracts ausgeschlossen werden.

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

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

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

Tabelle 4-187: Suche in Studienregistern nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
(1)	NCT00561353	A Study of TMC435350 Administered With or Without Standard of Care Therapy in Participants With Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection.. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00561353	A6
(2)	NCT00812331	TMC435350-TiDP16-C202: A Study to Assess the Activity of TMC435 on Hepatitis C Virus in Patients Who Have Never Received Treatment for Their Hepatitis C Infection.. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00812331	A5, 6, 2
(3)	NCT00980330	TMC435-TiDP16-C206: A Safety and Efficacy Study in Chronic, Genotype 1, Hepatitis C Patients That Failed Previous Standard Treatment. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00980330	A6
(4)	NCT00996476	TMC435-TiDP16-C215 A Study of TMC435 in Patients With Chronic Hepatitis C. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996476	A2
(5)	NCT01288209	A Phase III Study of TMC435 in Genotype 1, Hepatitis C-infected Patients Who Failed to Respond to Previous IFN-based Therapy. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01288209	A2
(6)	NCT01290731	A Study of TMC435 in Genotype 1, Hepatitis C-infected Patients Who Relapsed After Previous Interferon (IFN)-Based Therapy. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01290731	A2, 5
(7)	NCT01292239	A Phase III Study of TMC435 in Treatment-naïve, Genotype 1, Hepatitis C-infected Patients. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01292239	A2
(8)	NCT01323244	A Study of TMC435 in Combination With Peginterferon Alfa-2A and Ribavirin for Hepatitis C Virus Genotype-1 Infected Patients Who Participated in a Control Group of a TMC435 Study. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01323244	
(9)	NCT01349465	3-year Follow-up Study in Patients Previously Treated With a TMC435 for the Treatment of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01349465	A5
(10)	NCT01366638	A Study of TMC435 in Participants With Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV) Infection. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01366638	A5
(11)	NCT01466790	A Study of TMC435 in Combination With PSI-7977 (GS7977) in Chronic Hepatitis C Genotype 1-Infected Prior Null Responders To Peginterferon/Ribavirin Therapy or HCV Treatment-Naïve Patients. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466790	A3
(12)	NCT01479868	A Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of TMC435 Along With Pegylated Interferon Alpha-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) Triple Therapy in Chronic Hepatitis C Genotype-1 Infected Patients Co-infected With Human Immunodeficiency Virus-Type 1. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01479868	A5
(13)	NCT01567735	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of TMC435 in Combination With PegIFN Alfa-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) in Treatment-Naïve or Treatment-Experienced, Chronic Hepatitis C Virus Genotype-4 Infected Patients. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01567735	A5
(14)	NCT01628692	Study of Daclatasvir and TMC435 for Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01628692	A2, 7
(15)	NCT01724086	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Effectiveness of a 12-Week Combination Therapy of TMC647055 and TMC435 With a Pharmacokinetic Enhancer With and Without Ribavirin in Chronic Genotype-1 Hepatitis C Infected Patients. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01724086	A2, 5
(16)	NCT01725529	An Efficacy, Pharmacokinetics, Safety and Tolerability Study of TMC435 as Part of a Treatment Regimen for Hepatitis C-Infected Patients. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01725529	A7
(17)	NCT01846832	A Study of TMC435 Plus Pegylated Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Participants With Chronic HCV Infection. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01846832	A5
(18)	NCT01852604	IDX719 in Combination With Simeprevir and Ribavirin for 12 Weeks in Subjects With Chronic Hepatitis C Infection. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01852604	A2, 7
(19)	NCT01938625	A Study of Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, Tolerability, of the	A2, 5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Combination of Simeprevir (TMC435), Daclatasvir (BMS-790052), and Ribavirin (RBV) in Patients With Recurrent Chronic Hepatitis C Genotype 1b Infection After Orthotopic Liver Transplantation. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01938625	
International Clinical Trials Registry Platform Search Portal			
(20)	JPRN-UMIN000013017	Efficacy and safety of simeprevir/pegylated-interferon/ribavirin combination therapy with Vitamin D3 in chronic hepatitis C patients: multi-center, open label, randomized, controlled study . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013017	A3
(21)	JPRN-UMIN000012878	Add-on effects of statin in simeprevir, peginterferon plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C. . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012878	A3
(22)	JPRN-UMIN000012731	Peg-IFN-alfa/Ribavirin/Simeprevir therapy for chronic hepatitis C: Effectiveness prediction by gene analysis and Duration of therapy . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012731	A3
(23)	JPRN-UMIN000012668	Efficacy and safety of simeprevir plus pegylated interferon combination therapy for HCV genotype 1 patients with chronic renal failure . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012668	A2, 5
(24)	JPRN-UMIN000012666	Effect of vitamin D supplementation on pegylated interferon/ribavirin/simeprevir therapy for chronic hepatitis C genotype 1b: Pilot Study . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012666	A3
(25)	JPRN-UMIN000012661	An open-label single arm study to evaluate the safety and efficacy of 12-week simeprevir/peginterferon alpha-2a/ribavirin treatment in patients with chronic genotype 1 HCV infection . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012661	A5
(26)	JPRN-UMIN000012384	Efficacy and safety of simeprevir/pegylated interferon/ribavirin for patients with HCV . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012384	A3
(27)	JPRN-UMIN000012183	Efficacy and safety of simeprevir with pegylated interferon alfa and ribavirin in patients with chronic hepatitis C . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012183	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(28)	NCT01891851	A Study of Drug-drug Interaction Between Ritonavir and TMC435350 in Healthy Volunteers . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01891851	A1
(29)	NCT01907724	Drug-Drug Interaction Between IDX719, Simeprevir, TMC647055 and a Pharmacokinetic Enhancer When Administered in Combination in Healthy Subjects . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01907724	A1
(30)	NCT01852604	IDX719 in Combinations With Simeprevir and/or TMC647055/Ritonavir With or Without Ribavirin for 12 Weeks in Subjects With Chronic Hepatitis C Infection . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01852604	A2
(31)	NCT01846832	A Study of TMC435 Plus Pegylated Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Participants With Chronic HCV Infection . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01846832	A5
(32)	NCT01813513	Study to Evaluate Drug-Drug Interaction Between IDX719 and Simeprevir in Healthy Subjects . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01813513	A1
(33)	NCT01727323	A Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of TMC435 Along With Pegylated Interferon Alpha-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) Triple Therapy in Chronic Hepatitis C Genotype-1 Infected Patients Co-infected With Human Immunodeficiency Virus-Type 1 . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01727323	A5
(34)	NCT01725529	An Efficacy, Pharmacokinetics, Safety and Tolerability Study of TMC435 as Part of a Treatment Regimen for Hepatitis C-Infected Patients . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01725529	A7
(35)	NCT01724086	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Effectiveness of a 12-Week Combination Therapy of TMC647055 and TMC435 With and Without GSK23336805 With a Pharmacokinetic Enhancer With and Without Ribavirin in Patients Infected With Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01724086	A2, 7
(36)	EUCTR2012-000070-28-HU	Study of Daclatasvir and TMC435 for subjects with genotype 1 chronic hepatitis C . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-000070-28-HU	
(37)	EUCTR2011-005808-14-GB	Trial to study the pharmacokinetics and food effect of solid and liquid formulations of TMC435 versus the reference . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-005808-14-GB	A1
(38)	EUCTR2011-004097-29-BE	An Open-Label, Single-Arm Phase III Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of TMC435 in Combination With PegIFN alfa-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) in Treatment-Naïve or Treatment-Experienced, Chronic Hepatitis C Virus Genotype-4 Infected Patients . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-004097-29-BE	A5
(39)	NCT01466790	A Study of TMC435 in Combination With PSI-7977 (GS7977) in Chronic Hepatitis C Genotype 1-Infected Prior Null Responders To Peginterferon/Ribavirin Therapy or HCV Treatment-Naïve Patients . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01466790	A3
(40)	NCT01486004	A Study in Healthy Female Participants Investigating the Effect of TMC435 on the Pharmacokinetics of the Synthetic Hormones of the Oral Contraceptive Ovysmen . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01486004	A1
(41)	NCT01479881	A Study in Healthy Participants Investigating the Effect of TMC435 on the Pharmacokinetics of Immunosuppressants Cyclosporine and Tacrolimus . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01479881	A1
(42)	NCT01479868	A Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of TMC435 Along With Pegylated Interferon Alpha-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) Triple Therapy in Chronic Hepatitis C Genotype-1 Infected Patients Co-infected With Human Immunodeficiency Virus-Type 1 . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01479868	A5
(43)	EUCTR2010-021337-31-GB	TMC435-TiDP16-C212 - Trial of TMC435 in Genotype 1 Hepatitis C and Human Immunodeficiency Virus Co-Infected Patients. . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-021337-31-GB	A5
(44)	NCT01381835	TMC435-TiDP16-C126 - Trial to Investigate the Effect of Severe Renal Impairment on the Pharmacokinetics and Safety of TMC435 . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01381835	A1, 5, 6
(45)	NCT01366638	A Study of TMC435 in Participants With Genotype 1 Hepatitis C	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Virus (HCV) Infection . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01366638	
(46)	NCT01323244	A Study of TMC435 in Combination With Peginterferon Alfa-2A and Ribavirin for Hepatitis C Virus Genotype-1 Infected Patients Who Participated in a Control Group of a TMC435 Study . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01323244	A5
(47)	NCT01323257	TMC435-TiDP16-C115 - A Study in Healthy Volunteers Investigating the Pharmacokinetic Interaction Between TMC435 and Erythromycin and Between TMC435 and Darunavir/Ritonavir (DRV/r) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01323257	A1
(48)	NCT01308606	TMC435-TiDP16-C116 - Relative Bioavailability and Food Effect Study . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01308606	A1
(49)	NCT01290731	A Study of TMC435 in Genotype 1, Hepatitis C-infected Patients Who Relapsed After Previous Interferon (IFN)-Based Therapy . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01290731	A2, 5
(50)	NCT01288209	A Phase III Study of TMC435 in Genotype 1, Hepatitis C-infected Participants Who Failed to Respond to Previous IFN-based Therapy . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01288209	A2
(51)	NCT01292239	A Phase III Study of TMC435 in Treatment-naive, Genotype 1, Hepatitis C-infected Patients . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01292239	A2
(52)	NCT01288742	TMC435-TiDP16-C108 - A Study in Healthy Volunteers Investigating the Pharmacokinetic Interaction Between TMC435 and Digoxin and Between TMC435 and Rosuvastatin . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01288742	A1
(53)	NCT01269294	TMC435-TiDP16-C117: The Effect of TMC435 on the Results of Electrocardiograms (Electric Recording of the Heart) in Healthy Volunteers . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01269294	A1
(54)	NCT01241773	TMC435-TiDP16-C123 - A Study in Healthy Volunteers Investigating the Pharmacokinetic Interaction Between TMC435 and the Antiretroviral Agents Efavirenz and Raltegravir . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01241773	
(55)	NCT01224197	TMC435 HPC1004 - Phase I Study Investigating the Pharmacokinetics of TMC435 in Healthy Chinese Volunteers . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01224197	A1
(56)	NCT01205139	TMC435-TiDP16-C114 - A Study in Healthy Volunteers Investigating the Pharmacokinetic Interaction Between TMC435 and the Antiretroviral Agents TMC278 and Tenofovir . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01205139	A1
(57)	NCT01202825	TMC647055HPC1001 - First-in-human Trial to Examine Safety, Tolerability and Pharmacokinetics (How the Drug is Absorbed Into the Bloodstream) of Increasing Single Oral Doses and of Increasing Repeated Oral Doses of TMC647055 in Healthy Volunteers and in Hepatitis C Virus Infected Patients . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01202825	A2
(58)	NCT01134718	TMC435-TiDP16-C119 - A Study Comparing 2 New Capsule Formulations of TMC435 to an Established Capsule Formulation and Evaluating the Respective Blood Levels of TMC435 Following Single Dose Administration . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01134718	A1
(59)	NCT01124799	TMC435-TiDP16-C125 - Study in Healthy Volunteers to Evaluate the Potential of TMC435 to Increase the Sensitivity of the Skin Towards Exposure to Sun Light . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01124799	A1
(60)	NCT01090700	TMC435-TiDP16-C112 - Interaction Trial With Antidepressants . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01090700	A1
(61)	NCT01046058	TMC435-TiDP16-C113: A Study to Investigate the Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of TMC435 . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01046058	A2, 6
(62)	NCT01022125	TMC435-TiDP16-C121: A Study Comparing 2 Tablet Formulations of TMC435 to an Established Capsule Formulation and Evaluating the Effect of Food on Blood Levels of TMC435 . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01022125	A1
(63)	NCT00996476	TMC435-TiDP16-C215 A Study of TMC435 in Patients With Chronic	A2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Hepatitis C . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00996476	
(64)	NCT00980330	TMC435-TiDP16-C206: A Safety and Efficacy Study in Chronic, Genotype 1, Hepatitis C Patients That Failed Previous Standard Treatment . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00980330	A6
(65)	EUCTR2009-010590-20-BE	A Phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of TMC435 as part of a treatment regimen including PegIFNa-2a and ribavirin in HCV genotype 1 infected subjects who failed to respond or relapsed following at least 1 course of PegIFNa-2a/b and RBV therapy. - ASPIRE (i.e. Antiviral Stat-C Protease Inhibitor Regimen in Experienced subjects) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-010590-20-BE	A6
(66)	NCT00938899	TMC435350-TiDP16-C101 - A Study to Examine the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Increasing Oral Doses of TMC435350 After Single and Repeated Dosing . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00938899	A2, 6
(67)	NCT00915564	TMC435-TiDP16-C110: Evaluation of the (Possible) Influence of TMC435 on the Blood Levels of Methadone (and the Other Way Around), When TMC435 is Being Co-administered to Study Participants Who Are Currently Being Treated With a Stable Dose of Methadone as Maintenance Therapy. . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00915564	A1
(68)	NCT00866853	TMC435-TiDP16-C107: This Study Measures the (Possible) Influence of TMC435 on the Activity of a Selected Set of Drug-degrading Proteins by Measuring the Blood Levels of Drugs That Have Been Taken Together With TMC435 and That Are Known to be Specifically Degraded by These Drug-degrading Proteins. . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00866853	A1
(69)	NCT00812331	TMC435350-TiDP16-C202: A Study to Assess the Activity of TMC435 on Hepatitis C Virus in Patients Who Have Never Received Treatment for Their Hepatitis C Infection. . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00812331	A2, 6
(70)	NCT00752544	TMC435350-TiDP16-C109: A Safety Study for TMC435350 in an Oral Solution Containing Either 100, 200 or 400 mg Equivalent of TMC435350 or Placebo in Healthy Japanese Male Volunteers . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00752544	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<u>4</u>	
(71)	NCT00752648	TMC435350-TiDP16-C106: A Phase I Trial to Compare the Bioavailability and Plasma Pharmacokinetics After a Single Oral Dose of TMC435350 of 2 Different Solid Formulations Relative to a Powder Blend Capsule . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00752648	A1
(72)	NCT00741169	TMC435350-TiDP16-C105: Phase I, 3-way Crossover, Drug-drug Interaction Between TMC435350 and Rifampin After Multiple Dosing. . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00741169	A1
(73)	NCT00561353	A Study of TMC435350 Administered With or Without Standard of Care Therapy in Participants With Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00561353	A6
(74)	EUCTR2007-003289-16-BE	A blinded, randomized, placebo-controlled trial in genotype 1 hepatitis C-infected subjects to evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of repeated doses of TMC435350, with or without peginterferon alpha-2a and ribavirin. . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-003289-16-BE	A6
(75)	EUCTR2008-005709-20-BE	. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/default.aspx	A2, 6
EU Clinical Trials Register			
(76)	2007-003289-16	A blinded, randomized, placebo-controlled trial in genotype 1 hepatitis C-infected subjects to evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of repeated doses of TMC435350, with EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:41704]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003289-16	A6
(77)	2009-010590-20	A Phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of TMC435 as part of a treatment regimen including PegIFN α -2a EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:41704]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010590-20	A6
(78)	2010-019843-20	A Prospective 3-Year Follow-up Study in Subjects Previously Treated in a Phase IIb or Phase III Study With a TMC435-Containing Regimen for the Treatment of Hepatitis C Virus (HCV) infection. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:41704]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019843-20	A2, 5
(79)	2010-021337-31	A Phase III open-label study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of TMC435 plus PegIFN α -2a (Pegasys) and ribavirin (Copegus) triple therapy in chronic hepatitis C genotype-1 infected EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:41704]. Verfügbar	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021337-31	
(80)	2008-005709-20	An open-label trial in genotype 2, 3, 4, 5 and 6 hepatitis C-infected subjects to evaluate the antiviral activity, safety, tolerability and pharmacokinetics of TMC435350 following 7 days once daily.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:41704]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005709-20	A2, 6
(81)	2011-004097-29	An Open-Label, Single-Arm Phase III Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of TMC435 in Combination With PegIFN alfa-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) in Treatment-Naïve or Trea.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:41704]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004097-29	A5
(82)	2012-004905-29	A Phase 3, Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of TMC435 plus Pegylated Interferon alfa-2a and Ribavirin Administered for 12 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Chro.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:41704]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004905-29	A5
(83)	2011-000416-25	A Phase III, open-label trial of TMC435 in combination with peginterferon alpha-2a and ribavirin for HCV genotype-1 infected subjects who participated in the placebo group of a Phase II/III TMC435 EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:41704]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000416-25	A5
(84)	2013-002726-23	Phase 2, Open-Label Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Tolerability of the Combination of Simeprevir (TMC435), Daclatasvir (BMS-790052) and Ribavirin (RBV) in Patients.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:41704]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002726-23	A2
(85)	2012-000070-28	A Phase 2, Open-Label Study of Daclatasvir (BMS-790052) and TMC435 in Combination With or Without Ribavirin (RBV) For Treatment-Naïve Subjects or Null Responders to Prior Peginterferon Alfa (PegIFN.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:41704]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000070-28	A2
Klinische Prüfungen PharmNet.Bund			
(86)	2013-002726-23 - 4039400	Phase 2, Open-Label Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Tolerability of the Combination of Simeprevir (TMC435), Daclatasvir (BMS-790052) and Ribavirin (RBV) in Patients with Recurrent Chronic Hepatitis C Genotype 1b Infection after Orthotopic Liver Transplantation - 2013-002726-23 - 4039400 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A2
(87)	2012-004905-29 - 4039135	A Phase 3, Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of TMC435 plus Pegylated Interferon alfa-2a and Ribavirin Administered for 12 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Chronic	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Genotype 1 or Genotype 4 HCV Infection - 2012-004905-29 - 4039135 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	
(88)	2012-000070-28 - 4038323	A Phase 2, Open-Label Study of Daclatasvir (BMS-790052) and TMC435 in Combination With or Without Ribavirin (RBV) For Treatment-Naive Subjects or Null Responders to Prior Peginterferon Alfa (PegIFN)/RBV Therapy with Genotype 1 Chronic Hepatitis C+Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01 - Site Specific (version 1.0, dated 14-May-12)Revised Protocol 01, incorporating Amendment 02 - 2012-000070-28 - 4038323 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A2
(89)	2011-000416-25 - 4037491	A Phase III, open-label trial of TMC435 in combination with peginterferon alpha-2a and ribavirin for HCV genotype-1 infected subjects who participated in the placebo group of a Phase II/III TMC435 study (C201, C205, C206, C208, C216 or HPC3007), or who received short-term (up to 14 days) direct-acting antiviral treatment for hepatitis C infection in a selected Tibotec-sponsored Phase I study. - 2011-000416-25 - 4037491 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A5
(90)	2010-021337-31 - 4037552	A Phase III open-label study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of TMC435 plus PegIFNalpha-2a (Pegasys) and ribavirin (Copegus) triple therapy in chronic hepatitis C genotype-1 infected subjects who are co-infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1). - 2010-021337-31 - 4037552 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A5
(91)	2009-010590-20 - 4035625	A Phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of TMC435 as part of a treatment regimen including PegIFNalpha-2a and ribavirin in HCV genotype 1 infected subjects who failed to respond or relapsed following at least 1 course of PegIFNalpha-2a/b and RBV therapy. - 2009-010590-20 - 4035625 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A6
(92)	2007-003289-16 - 4033498	A blinded, randomized, placebo-controlled trial in genotype 1 hepatitis C-infected subjects to evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of repeated doses of TMC435350, with or without peginterferon alpha-2a and ribavirin. - 2007-003289-16 - 4033498 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A6
(93)	2008-005709-20 - 4034802	An open-label trial in genotype 2, 3, 4, 5 and 6 hepatitis C-infected subjects to evaluate the antiviral activity, safety, tolerability and pharmacokinetics of TMC435350 following 7 days once daily dosing as monotherapy. - 2008-005709-20 - 4034802 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A2, 6

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Tabelle 4-188: Suche in Studienregistern nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
(1)	NCT00561353	A Study of TMC435350 Administered With or Without Standard of Care Therapy in Participants With Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection.. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00561353	A1, 6
(2)	NCT00812331	TMC435350-TiDP16-C202: A Study to Assess the Activity of TMC435 on Hepatitis C Virus in Patients Who Have Never Received Treatment for Their Hepatitis C Infection.. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00812331	A6, A2
(3)	NCT00882908	TMC435-TiDP16-C205: A Phase II Study of TMC435 in Combination With Pegylated Interferon Alpha-2a and Ribavirin in Patients Infected With Genotype 1 Hepatitis C Virus Who Never Received Treatment. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00882908	A1
(4)	NCT00980330	TMC435-TiDP16-C206: A Safety and Efficacy Study in Chronic, Genotype 1, Hepatitis C Patients That Failed Previous Standard Treatment. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00980330	A1
(5)	NCT00996476	TMC435-TiDP16-C215 A Study of TMC435 in Patients With Chronic Hepatitis C. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996476	A1, 2
(6)	NCT01281839	TMC435HPC3007 - Phase III Trial of TMC435 in Genotype 1 Hepatitis C-infected Patients Who Relapsed After Previous Therapy. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01281839	A1
(7)	NCT01288209	A Phase III Study of TMC435 in Genotype 1, Hepatitis C-infected Patients Who Failed to Respond to Previous IFN-based Therapy. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01288209	A1, 2
(8)	NCT01289782	TMC435-TiDP16-C208 - Phase III Trial of TMC435 in Treatment-naïve, Genotype 1 Hepatitis C-infected Patients. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01289782	A1
(9)	NCT01290679	TMC435-TiDP16-C216 - Phase III Trial of TMC435 in Treatment-naïve, Genotype 1 Hepatitis C-infected Patients. clinicaltrials.gov.	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01290679	
(10)	NCT01290731	A Study of TMC435 in Genotype 1, Hepatitis C-infected Patients Who Relapsed After Previous Interferon (IFN)-Based Therapy. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01290731	A1, 2
(11)	NCT01292239	A Phase III Study of TMC435 in Treatment-naïve, Genotype 1, Hepatitis C-infected Patients. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01292239	A1, 2
(12)	NCT01323244	A Study of TMC435 in Combination With Peginterferon Alfa-2A and Ribavirin for Hepatitis C Virus Genotype-1 Infected Patients Who Participated in a Control Group of a TMC435 Study. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01323244	A1
(13)	NCT01349465	3-year Follow-up Study in Patients Previously Treated With a TMC435 for the Treatment of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01349465	A2
(14)	NCT01366638	A Study of TMC435 in Participants With Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV) Infection. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01366638	A1, 2
(15)	NCT01466790	A Study of TMC435 in Combination With PSI-7977 (GS7977) in Chronic Hepatitis C Genotype 1-Infected Prior Null Responders To Peginterferon/Ribavirin Therapy or HCV Treatment-Naïve Patients. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466790	A3
(16)	NCT01479868	A Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of TMC435 Along With Pegylated Interferon Alpha-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) Triple Therapy in Chronic Hepatitis C Genotype-1 Infected Patients Co-infected With Human Immunodeficiency Virus-Type 1. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01479868	A5
(17)	NCT01485991	TMC435HPC3001 - An Efficacy, Safety and Tolerability Study for TMC435 vs Telaprevir in Combination With PegIFN α -2a and Ribavirin in Chronic Hepatitis C Patients Who Were Null or Partial Responders to Prior PegIFN α -2a and Ribavirin Therapy. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01485991	A1
(18)	NCT01567735	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of TMC435 in Combination With PegIFN Alfa-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) in Treatment-Naïve or Treatment-Experienced, Chronic Hepatitis C Virus Genotype-4 Infected Patients. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01567735	A5
(19)	NCT01628692	Study of Daclatasvir and TMC435 for Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar	A1, 2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01628692	
(20)	NCT01724086	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Effectiveness of a 12-Week Combination Therapy of TMC647055 and TMC435 With a Pharmacokinetic Enhancer With and Without Ribavirin in Chronic Genotype-1 Hepatitis C Infected Patients. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01724086	A1
(21)	NCT01725529	An Efficacy, Pharmacokinetics, Safety and Tolerability Study of TMC435 as Part of a Treatment Regimen for Hepatitis C-Infected Patients. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01725529	A1
(22)	NCT01846832	A Study of TMC435 Plus Pegylated Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Participants With Chronic HCV Infection. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01846832	A7
(23)	NCT01852604	IDX719 in Combination With Simeprevir and Ribavirin for 12 Weeks in Subjects With Chronic Hepatitis C Infection. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01852604	A2
(24)	NCT01938625	A Study of Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, Tolerability, of the Combination of Simeprevir (TMC435), Daclatasvir (BMS-790052), and Ribavirin (RBV) in Patients With Recurrent Chronic Hepatitis C Genotype 1b Infection After Orthotopic Liver Transplantation. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01938625	A1, 2
International Clinical Trials Registry Platform Search Portal			
(25)	JPRN-UMIN000013017	Efficacy and safety of simeprevir/pegylated-interferon/ribavirin combination therapy with Vitamin D3 in chronic hepatitis C patients: multi-center, open label, randomized, controlled study . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013017	A1, 3
(26)	JPRN-UMIN000012878	Add-on effects of statin in simeprevir, peginterferon plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C. . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012878	A1, 3
(27)	JPRN-UMIN000012731	Peg-IFN-alfa/Ribavirin/Simeprevir therapy for chronic hepatitis C: Effectiveness prediction by gene analysis and Duration of therapy . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012731	A1, 3
(28)	JPRN-UMIN000012668	Efficacy and safety of simeprevir plus pegylated interfereferon combination therapy for HCV genotype 1 patients with chronic renal failure . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012668	A1, 2
(29)	JPRN-	Effect of vitamin D supplementation on pegylated	A1, 3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
	UMIN000012666	interferon/ribavirin/simeprevir therapy for chronic hepatitis C genotype 1b: Pilot Study . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012666	
(30)	JPRN-UMIN000012661	An open-label single arm study to evaluate the safety and efficacy of 12-week simeprevir/peginterferon alpha-2a/ribavirin treatment in patients with chronic genotype 1 HCV infection . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012661	A1
(31)	JPRN-UMIN000012384	Efficacy and safety of simeprevir/pegylated interferon/ribavirin for patients with HCV . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012384	A1, 3
(32)	JPRN-UMIN000012183	Efficacy and safety of simeprevir with pegylated interferon alfa and ribavirin in patients with chronic hepatitis C . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012183	A1, 7
(33)	NCT01891851	A Study of Drug-drug Interaction Between Ritonavir and TMC435350 in Healthy Volunteers . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01891851	A1
(34)	NCT01907724	Drug-Drug Interaction Between IDX719, Simeprevir, TMC647055 and a Pharmacokinetic Enhancer When Administered in Combination in Healthy Subjects . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01907724	A1
(35)	NCT01852604	IDX719 in Combinations With Simeprevir and/or TMC647055/Ritonavir With or Without Ribavirin for 12 Weeks in Subjects With Chronic Hepatitis C Infection . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01852604	A2
(36)	NCT01846832	A Study of TMC435 Plus Pegylated Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Participants With Chronic HCV Infection . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01846832	A7
(37)	NCT01813513	Study to Evaluate Drug-Drug Interaction Between IDX719 and Simeprevir in Healthy Subjects . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01813513	A1
(38)	NCT01727323	A Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of TMC435 Along With Pegylated Interferon Alpha-2a (Pegasys) and Ribavirin	A5

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		(Copegus) Triple Therapy in Chronic Hepatitis C Genotype-1 Infected Patients Co-infected With Human Immunodeficiency Virus-Type 1 . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01727323	
(39)	NCT01725529	An Efficacy, Pharmacokinetics, Safety and Tolerability Study of TMC435 as Part of a Treatment Regimen for Hepatitis C-Infected Patients . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01725529	A1, 7
(40)	NCT01724086	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Effectiveness of a 12-Week Combination Therapy of TMC647055 and TMC435 With and Without GSK23336805 With a Pharmacokinetic Enhancer With and Without Ribavirin in Patients Infected With Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01724086	A1, 2, 7
(41)	EUCTR2012-000070-28-HU	Study of Daclatasvir and TMC435 for subjects with genotype 1 chronic hepatitis C . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-000070-28-HU	A1, 2
(42)	EUCTR2011-005808-14-GB	Trial to study the pharmacokinetics and food effect of solid and liquid formulations of TMC435 versus the reference . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-005808-14-GB	A1
(43)	NCT01485991	TMC435HPC3001 - An Efficacy, Safety and Tolerability Study for TMC435 vs Telaprevir in Combination With PegINFa-2a and Ribavirin in Chronic Hepatitis C Patients Who Were Null or Partial Responders to Prior PegINFa-2a and Ribavirin Therapy . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01485991	A1
(44)	EUCTR2011-004097-29-BE	An Open-Label, Single-Arm Phase III Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of TMC435 in Combination With PegIFN alfa-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) in Treatment-Naïve or Treatment-Experienced, Chronic Hepatitis C Virus Genotype-4 Infected Patients . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-004097-29-BE	A5
(45)	EUCTR2011-001180-53-PT	TMC435HPC3001 - An Efficacy, Safety and Tolerability Study for TMC435 vs Telaprevir in Combination With PegINFa-2a and Ribavirin in Chronic Hep C Patients who Were Null or Partial Responders to Prior PegINFa-2a and Ribavirin Therapy. . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-001180-53-PT	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(46)	NCT01466790	A Study of TMC435 in Combination With PSI-7977 (GS7977) in Chronic Hepatitis C Genotype 1-Infected Prior Null Responders To Peginterferon/Ribavirin Therapy or HCV Treatment-Naïve Patients . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01466790	A3
(47)	NCT01486004	A Study in Healthy Female Participants Investigating the Effect of TMC435 on the Pharmacokinetics of the Synthetic Hormones of the Oral Contraceptive Ovysmen . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01486004	A1
(48)	NCT01479881	A Study in Healthy Participants Investigating the Effect of TMC435 on the Pharmacokinetics of Immunosuppressants Cyclosporine and Tacrolimus . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01479881	A1
(49)	NCT01479868	A Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of TMC435 Along With Pegylated Interferon Alpha-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) Triple Therapy in Chronic Hepatitis C Genotype-1 Infected Patients Co-infected With Human Immunodeficiency Virus-Type 1 . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01479868	A5
(50)	EUCTR2010-021337-31-GB	TMC435-TiDP16-C212 - Trial of TMC435 in Genotype 1 Hepatitis C and Human Immunodeficiency Virus Co-Infected Patients. . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-021337-31-GB	A1
(51)	NCT01381835	TMC435-TiDP16-C126 - Trial to Investigate the Effect of Severe Renal Impairment on the Pharmacokinetics and Safety of TMC435 . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01381835	A1, 6
(52)	NCT01366638	A Study of TMC435 in Participants With Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV) Infection . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01366638	A1, 2
(53)	NCT01323244	A Study of TMC435 in Combination With Peginterferon Alfa-2A and Ribavirin for Hepatitis C Virus Genotype-1 Infected Patients Who Participated in a Control Group of a TMC435 Study . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01323244	A1
(54)	NCT01323257	TMC435-TiDP16-C115 - A Study in Healthy Volunteers Investigating the Pharmacokinetic Interaction Between TMC435 and Erythromycin and Between TMC435 and Darunavir/Ritonavir	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		(DRV/r) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01323257	
(55)	NCT01308606	TMC435-TiDP16-C116 - Relative Bioavailability and Food Effect Study . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01308606	A1
(56)	NCT01290731	A Study of TMC435 in Genotype 1, Hepatitis C-infected Patients Who Relapsed After Previous Interferon (IFN)-Based Therapy . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01290731	A1, 2
(57)	NCT01288209	A Phase III Study of TMC435 in Genotype 1, Hepatitis C-infected Participants Who Failed to Respond to Previous IFN-based Therapy . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01288209	A1, 2
(58)	NCT01292239	A Phase III Study of TMC435 in Treatment-naive, Genotype 1, Hepatitis C-infected Patients . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01292239	A1, 2
(59)	NCT01288742	TMC435-TiDP16-C108 - A Study in Healthy Volunteers Investigating the Pharmacokinetic Interaction Between TMC435 and Digoxin and Between TMC435 and Rosuvastatin . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01288742	A1
(60)	NCT01290679	TMC435-TiDP16-C216 - Phase III Trial of TMC435 in Treatment-naive, Genotype 1 Hepatitis C-infected Patients . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01290679	A1
(61)	NCT01289782	TMC435-TiDP16-C208 - Phase III Trial of TMC435 in Treatment-naive, Genotype 1 Hepatitis C-infected Patients . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01289782	A1
(62)	NCT01281839	TMC435HPC3007 - Phase III Trial of TMC435 in Genotype 1 Hepatitis C-infected Patients Who Relapsed After Previous Therapy . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01281839	A1
(63)	NCT01269294	TMC435-TiDP16-C117: The Effect of TMC435 on the Results of Electrocardiograms (Electric Recording of the Heart) in Healthy Volunteers . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01269294	A1
(64)	EUCTR2010-	TMC435-TiDP16-C208 - Phase III Trial of TMC435 in Treatment-naive, Genotype 1 Hepatitis C-infected Patients . ICTRP. 2014	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
	020444-36-GB	[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-020444-36-GB	
(65)	EUCTR2010-021113-23-ES	„Estudio en fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para investigar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de TMC435 frente a placebo como parte de una pauta con peginterferón alfa-2a y ribavirina en sujetos infectados por el genotipo 1 de la hepatitis C que han recidivado tras un tratamiento previo basado en interferón“ „A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. placebo as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in hepatitis C, genotype 1 infected subjects who relapsed after previous interferon-based therapy“ - Promise . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-021113-23-ES	A1
(66)	NCT01241773	TMC435-TiDP16-C123 - A Study in Healthy Volunteers Investigating the Pharmacokinetic Interaction Between TMC435 and the Antiretroviral Agents Efavirenz and Raltegravir . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01241773	A1
(67)	NCT01224197	TMC435 HPC1004 - Phase I Study Investigating the Pharmacokinetics of TMC435 in Healthy Chinese Volunteers . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01224197	A1
(68)	NCT01205139	TMC435-TiDP16-C114 - A Study in Healthy Volunteers Investigating the Pharmacokinetic Interaction Between TMC435 and the Antiretroviral Agents TMC278 and Tenofovir . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01205139	A1
(69)	NCT01202825	TMC647055HPC1001 - First-in-human Trial to Examine Safety, Tolerability and Pharmacokinetics (How the Drug is Absorbed Into the Bloodstream) of Increasing Single Oral Doses and of Increasing Repeated Oral Doses of TMC647055 in Healthy Volunteers and in Hepatitis C Virus Infected Patients . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01202825	A1, 2
(70)	NCT01134718	TMC435-TiDP16-C119 - A Study Comparing 2 New Capsule Formulations of TMC435 to an Established Capsule Formulation and Evaluating the Respective Blood Levels of TMC435 Following Single Dose Administration . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01134718	A1
(71)	NCT01124799	TMC435-TiDP16-C125 - Study in Healthy Volunteers to Evaluate the Potential of TMC435 to Increase the Sensitivity of the Skin	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Towards Exposure to Sun Light . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01124799	
(72)	NCT01090700	TMC435-TiDP16-C112 - Interaction Trial With Antidepressants . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01090700	A1
(73)	NCT01046058	TMC435-TiDP16-C113: A Study to Investigate the Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of TMC435 . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01046058	A1, 2, 6
(74)	NCT01022125	TMC435-TiDP16-C121: A Study Comparing 2 Tablet Formulations of TMC435 to an Established Capsule Formulation and Evaluating the Effect of Food on Blood Levels of TMC435 . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01022125	A1
(75)	NCT00996476	TMC435-TiDP16-C215 A Study of TMC435 in Patients With Chronic Hepatitis C . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00996476	A1, 2
(76)	NCT00980330	TMC435-TiDP16-C206: A Safety and Efficacy Study in Chronic, Genotype 1, Hepatitis C Patients That Failed Previous Standard Treatment . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00980330	A1
(77)	EUCTR2009-010590-20-BE	A Phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of TMC435 as part of a treatment regimen including PegIFNa-2a and ribavirin in HCV genotype 1 infected subjects who failed to respond or relapsed following at least 1 course of PegIFNa-2a/b and RBV therapy. - ASPIRE (i.e. Antiviral Stat-C Protease Inhibitor Regimen in Experienced subjects) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-010590-20-BE	A1
(78)	NCT00938899	TMC435350-TiDP16-C101 - A Study to Examine the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Increasing Oral Doses of TMC435350 After Single and Repeated Dosing . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00938899	A1, 2, 6
(79)	NCT00915564	TMC435-TiDP16-C110: Evaluation of the (Possible) Influence of TMC435 on the Blood Levels of Methadone (and the Other Way Around), When TMC435 is Being Co-administered to Study Participants Who Are Currently Being Treated With a Stable Dose of Methadone as Maintenance Therapy. . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00915564	
(80)	NCT00882908	TMC435-TiDP16-C205: A Phase II Study of TMC435 in Combination With Pegylated Interferon Alpha-2a and Ribavirin in Patients Infected With Genotype 1 Hepatitis C Virus Who Never Received Treatment . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00882908	A1
(81)	NCT00866853	TMC435-TiDP16-C107: This Study Measures the (Possible) Influence of TMC435 on the Activity of a Selected Set of Drug-degrading Proteins by Measuring the Blood Levels of Drugs That Have Been Taken Together With TMC435 and That Are Known to be Specifically Degraded by These Drug-degrading Proteins. . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00866853	A1
(82)	EUCTR2008-007147-13-DE	A Phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of TMC435 as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C-infected subjects. - PILLAR . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-007147-13-DE	A1
(83)	NCT00812331	TMC435350-TiDP16-C202: A Study to Assess the Activity of TMC435 on Hepatitis C Virus in Patients Who Have Never Received Treatment for Their Hepatitis C Infection. . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00812331	A2, 6
(84)	NCT00752544	TMC435350-TiDP16-C109: A Safety Study for TMC435350 in an Oral Solution Containing Either 100, 200 or 400 mg Equivalent of TMC435350 or Placebo in Healthy Japanese Male Volunteers . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00752544	A1
(85)	NCT00752648	TMC435350-TiDP16-C106: A Phase I Trial to Compare the Bioavailability and Plasma Pharmacokinetics After a Single Oral Dose of TMC435350 of 2 Different Solid Formulations Relative to a Powder Blend Capsule . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00752648	A1
(86)	NCT00741169	TMC435350-TiDP16-C105: Phase I, 3-way Crossover, Drug-drug Interaction Between TMC435350 and Rifampin After Multiple Dosing. . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00741169	A1
(87)	NCT00561353	A Study of TMC435350 Administered With or Without Standard of Care Therapy in Participants With Genotype 1 Hepatitis C Virus	A1, 6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Infection. . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00561353	
(88)	EUCTR2007-003289-16-BE	A blinded, randomized, placebo-controlled trial in genotype 1 hepatitis C-infected subjects to evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of repeated doses of TMC435350, with or without peginterferon alpha-2a and ribavirin. . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-003289-16-BE	A1, 6
(89)	EUCTR2010-021174-11-ES	. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/default.aspx	A1
(90)	EUCTR2008-005709-20-BE	. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/default.aspx	A2, 6
EU Clinical Trials Register			
(91)	2007-003289-16	A blinded, randomized, placebo-controlled trial in genotype 1 hepatitis C-infected subjects to evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of repeated doses of TMC435350, with EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:41704]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003289-16	A1, 6
(92)	2009-010590-20	A Phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of TMC435 as part of a treatment regimen including PegIFN α -2a EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:41704]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010590-20	A1
(93)	2010-019843-20	A Prospective 3-Year Follow-up Study in Subjects Previously Treated in a Phase IIb or Phase III Study With a TMC435-Containing Regimen for the Treatment of Hepatitis C Virus (HCV) infection. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:41704]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019843-20	A2
(94)	2011-001180-53	A Phase III, randomized, double-blind trial to evaluate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. telaprevir, both in combination with PegIFN α -2a and ribavirin, in chronic hepatitis C gen.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:41704]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001180-53	A1
(95)	2010-021337-31	A Phase III open-label study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of TMC435 plus PegIFN α -2a (Pegasys) and ribavirin (Copegus) triple therapy in chronic hepatitis C genotype-1 infected EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:41704]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021337-31	A5
(96)	2008-005709-20	An open-label trial in genotype 2, 3, 4, 5 and 6 hepatitis C-infected subjects to evaluate the antiviral activity, safety, tolerability and pharmacokinetics of TMC435350 following 7 days once daily.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:41704]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A2, 6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2008-005709-20	
(97)	2010-021113-23	„Estudio en fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para investigar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de TMC435 frente a placebo como parte de una pauta con peginte.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:41704]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021113-23	A1
(98)	2011-004097-29	An Open-Label, Single-Arm Phase III Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of TMC435 in Combination With PegIFN alfa-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) in Treatment-Naïve or Trea.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:41704]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004097-29	A5
(99)	2010-020444-36	A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. placebo as part of a treatment regimen including peginterferon alf.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:41704]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020444-36	A1
(100)	2008-007147-13	A Phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of TMC435 as part of a treatment regimen including peginterfer.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:41704]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007147-13	A1
(101)	2012-004905-29	A Phase 3, Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of TMC435 plus Pegylated Interferon alfa-2a and Ribavirin Administered for 12 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Chro.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:41704]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004905-29	A7
(102)	2011-000416-25	A Phase III, open-label trial of TMC435 in combination with peginterferon alpha-2a and ribavirin for HCV genotype-1 infected subjects who participated in the placebo group of a Phase II/III TMC435 EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:41704]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000416-25	A1
(103)	2013-002726-23	Phase 2, Open-Label Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Tolerability of the Combination of Simeprevir (TMC435), Daclatasvir (BMS-790052) and Ribavirin (RBV) in Patients.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:41704]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002726-23	A1, 2
(104)	2010-021174-11	Estudio en fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para investigar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de TMC435 frente a placebo como parte de un régimen de tratamien.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:41704]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021174-11	A1
(105)	2012-000070-28	A Phase 2, Open-Label Study of Daclatasvir (BMS-790052) and	A1, 2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		TMC435 in Combination With or Without Ribavirin (RBV) For Treatment-Naïve Subjects or Null Responders to Prior Peginterferon Alfa (PegIFN.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:41704]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000070-28	
Klinische Prüfungen PharmNet.Bund			
(106)	2013-002726-23 - 4039400	Phase 2, Open-Label Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Tolerability of the Combination of Simeprevir (TMC435), Daclatasvir (BMS-790052) and Ribavirin (RBV) in Patients with Recurrent Chronic Hepatitis C Genotype 1b Infection after Orthotopic Liver Transplantation - 2013-002726-23 - 4039400 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, 2
(107)	2012-004905-29 - 4039135	A Phase 3, Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of TMC435 plus Pegylated Interferon alfa-2a and Ribavirin Administered for 12 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 or Genotype 4 HCV Infection - 2012-004905-29 - 4039135 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A7
(108)	2012-000070-28 - 4038323	A Phase 2, Open-Label Study of Daclatasvir (BMS-790052) and TMC435 in Combination With or Without Ribavirin (RBV) For Treatment-Naïve Subjects or Null Responders to Prior Peginterferon Alfa (PegIFN)/RBV Therapy with Genotype 1 Chronic Hepatitis C+Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01 - Site Specific (version 1.0, dated 14-May-12)Revised Protocol 01, incorporating Amendment 02 - 2012-000070-28 - 4038323 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, 2
(109)	2011-001180-53 - 4037858	A Phase III, randomized, double-blind trial to evaluate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. telaprevir, both in combination with PegIFNalpha-2a and ribavirin, in chronic hepatitis C genotype-1 infected subjects who were null or partial responders to prior PegIFNalpha and ribavirin therapy. - 2011-001180-53 - 4037858 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1
(110)	2011-000416-25 - 4037491	A Phase III, open-label trial of TMC435 in combination with peginterferon alpha-2a and ribavirin for HCV genotype-1 infected subjects who participated in the placebo group of a Phase II/III TMC435 study (C201, C205, C206, C208, C216 or HPC3007), or who received short-term (up to 14 days) direct-acting antiviral treatment for hepatitis C infection in a selected Tibotec-sponsored Phase I study. - 2011-000416-25 - 4037491 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(111)	2010-021337-31 - 4037552	A Phase III open-label study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of TMC435 plus PegIFNalpha-2a (Pegasys) and ribavirin (Copegus) triple therapy in chronic hepatitis C genotype-1 infected subjects who are co-infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1). - 2010-021337-31 - 4037552 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A5
(112)	2010-021174-11 - 4036876	A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 versus placebo as part of a treatment regimen including peginterferon alpha-2a (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) or peginterferon alpha-2b (PegIntron®) and ribavirin (Rebetol®) in treatment-naïve, genotype 1, hepatitis C-infected subjects. - 2010-021174-11 - 4036876 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1
(113)	2010-021113-23 - 4036875	A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. placebo as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in hepatitis C, genotype 1 infected subjects who relapsed after previous interferon-based therapy - 2010-021113-23 - 4036875 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1
(114)	2009-010590-20 - 4035625	A Phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of TMC435 as part of a treatment regimen including PegIFNalpha-2a and ribavirin in HCV genotype 1 infected subjects who failed to respond or relapsed following at least 1 course of PegIFNalpha-2a/b and RBV therapy. - 2009-010590-20 - 4035625 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1
(115)	2008-007147-13 - 4035098	A Phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of TMC435 as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C-infected subjects. - 2008-007147-13 - 4035098 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1
(116)	2007-003289-16 - 4033498	A blinded, randomized, placebo-controlled trial in genotype 1 hepatitis C-infected subjects to evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of repeated doses of TMC435350, with or without peginterferon alpha-2a and ribavirin. - 2007-003289-16 - 4033498 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, 6
(117)	2008-005709-20	An open-label trial in genotype 2, 3, 4, 5 and 6 hepatitis C-infected subjects to evaluate the antiviral activity, safety, tolerability and	A2, 6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
	- 4034802	pharmacokinetics of TMC435350 following 7 days once daily dosing as monotherapy. - 2008-005709-20 - 4034802 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	
(118)	2010-020444-36 - 4037285	A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. placebo as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve, genotype 1 hepatitis C-infected subjects - 2010-020444-36 - 4037285 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-189: Suche in Studienregistern nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
(1)	NCT00561353	A Study of TMC435350 Administered With or Without Standard of Care Therapy in Participants With Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection.. clinicaltrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00561353	A1, 6
(2)	NCT00812331	TMC435350-TiDP16-C202: A Study to Assess the Activity of TMC435 on Hepatitis C Virus in Patients Who Have Never Received Treatment for Their Hepatitis C Infection.. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00812331	A6, 2
(3)	NCT00882908	TMC435-TiDP16-C205: A Phase II Study of TMC435 in Combination With Pegylated Interferon Alpha-2a and Ribavirin in Patients Infected With Genotype 1 Hepatitis C Virus Who Never Received Treatment. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00882908	A1
(4)	NCT00980330	TMC435-TiDP16-C206: A Safety and Efficacy Study in Chronic, Genotype 1, Hepatitis C Patients That Failed Previous Standard Treatment. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00980330	A1
(5)	NCT00996476	TMC435-TiDP16-C215 A Study of TMC435 in Patients With Chronic Hepatitis C. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996476	A1, 2
(6)	NCT01281839	TMC435HPC3007 - Phase III Trial of TMC435 in Genotype 1 Hepatitis C-infected Patients Who Relapsed After Previous Therapy. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014].	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01281839	
(7)	NCT01288209	A Phase III Study of TMC435 in Genotype 1, Hepatitis C-infected Patients Who Failed to Respond to Previous IFN-based Therapy. clinicaltrials.gov . 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01288209	A1, 2
(8)	NCT01289782	TMC435-TiDP16-C208 - Phase III Trial of TMC435 in Treatment-naïve, Genotype 1 Hepatitis C-infected Patients. clinicaltrials.gov . 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01289782	A1
(9)	NCT01290679	TMC435-TiDP16-C216 - Phase III Trial of TMC435 in Treatment-naïve, Genotype 1 Hepatitis C-infected Patients. clinicaltrials.gov . 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01290679	A1
(10)	NCT01290731	A Study of TMC435 in Genotype 1, Hepatitis C-infected Patients Who Relapsed After Previous Interferon (IFN)-Based Therapy. clinicaltrials.gov . 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01290731	A1, 2
(11)	NCT01292239	A Phase III Study of TMC435 in Treatment-naïve, Genotype 1, Hepatitis C-infected Patients. clinicaltrials.gov . 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01292239	A1, 2
(12)	NCT01323244	A Study of TMC435 in Combination With Peginterferon Alfa-2A and Ribavirin for Hepatitis C Virus Genotype-1 Infected Patients Who Participated in a Control Group of a TMC435 Study. clinicaltrials.gov . 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01323244	A1
(13)	NCT01349465	3-year Follow-up Study in Patients Previously Treated With a TMC435 for the Treatment of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. clinicaltrials.gov . 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01349465	A2
(14)	NCT01366638	A Study of TMC435 in Participants With Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV) Infection. clinicaltrials.gov . 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01366638	A1, 2
(15)	NCT01485991	TMC435HPC3001 - An Efficacy, Safety and Tolerability Study for TMC435 vs Telaprevir in Combination With PegINFα-2a and Ribavirin in Chronic Hepatitis C Patients Who Were Null or Partial Responders to Prior PegINFα-2a and Ribavirin Therapy. clinicaltrials.gov . 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01485991	A1
(16)	NCT01628692	Study of Daclatasvir and TMC435 for Subjects With Genotype 1 Chronic Hepatitis C. clinicaltrials.gov . 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01628692	A1, 2
(17)	NCT01724086	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Effectiveness of a 12-Week Combination Therapy of TMC647055 and TMC435 With a Pharmacokinetic Enhancer With and Without Ribavirin in Chronic Genotype-1 Hepatitis C Infected Patients. clinicaltrials.gov . 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01724086	
(18)	NCT01725529	An Efficacy, Pharmacokinetics, Safety and Tolerability Study of TMC435 as Part of a Treatment Regimen for Hepatitis C-Infected Patients. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01725529	A1
(19)	NCT01846832	A Study of TMC435 Plus Pegylated Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Participants With Chronic HCV Infection. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01846832	A7
(20)	NCT01852604	IDX719 in Combination With Simeprevir and Ribavirin for 12 Weeks in Subjects With Chronic Hepatitis C Infection. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01852604	A2
(21)	NCT01938625	A Study of Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, Tolerability, of the Combination of Simeprevir (TMC435), Daclatasvir (BMS-790052), and Ribavirin (RBV) in Patients With Recurrent Chronic Hepatitis C Genotype 1b Infection After Orthotopic Liver Transplantation. clinicaltrials.gov. 2014[Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01938625	A1, 2
International Clinical Trials Registry Platform Search Portal			
(22)	JPRN-UMIN000013017	Efficacy and safety of simeprevir/pegylated-interferon/ribavirin combination therapy with Vitamin D3 in chronic hepatitis C patients: multi-center, open label, randomized, controlled study . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013017	A1, 3
(23)	JPRN-UMIN000012878	Add-on effects of statin in simeprevir, peginterferon plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C. . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012878	A1, 3
(24)	JPRN-UMIN000012731	Peg-IFN-alfa/Ribavirin/Simeprevir therapy for chronic hepatitis C: Effectiveness prediction by gene analysis and Duration of therapy . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012731	A1, 3
(25)	JPRN-UMIN000012668	Efficacy and safety of simeprevir plus pegylated interferon combination therapy for HCV genotype 1 patients with chronic renal failure . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012668	A1, 2
(26)	JPRN-UMIN000012666	Effect of vitamin D supplementation on pegylated interferon/ribavirin/simeprevir therapy for chronic hepatitis C genotype 1b: Pilot Study . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012666	A1, 3
(27)	JPRN-	An open-label single arm study to evaluate the safety and efficacy	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
	UMIN000012661	of 12-week simeprevir/peginterferon alpha-2a/ribavirin treatment in patients with chronic genotype 1 HCV infection . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012661	
(28)	JPRN-UMIN000012384	Efficacy and safety of simeprevir/pegylated interferon/ribavirin for patients with HCV . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012384	A1, 3
(29)	JPRN-UMIN000012183	Efficacy and safety of simeprevir with pegylated interferon alfa and ribavirin in patients with chronic hepatitis C . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012183	A1, 7
(30)	NCT01891851	A Study of Drug-drug Interaction Between Ritonavir and TMC435350 in Healthy Volunteers . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01891851	A1
(31)	NCT01907724	Drug-Drug Interaction Between IDX719, Simeprevir, TMC647055 and a Pharmacokinetic Enhancer When Administered in Combination in Healthy Subjects . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01907724	A1
(32)	NCT01852604	IDX719 in Combinations With Simeprevir and/or TMC647055/Ritonavir With or Without Ribavirin for 12 Weeks in Subjects With Chronic Hepatitis C Infection . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01852604	A2
(33)	NCT01846832	A Study of TMC435 Plus Pegylated Interferon Alfa-2a and Ribavirin in Participants With Chronic HCV Infection . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01846832	A7
(34)	NCT01813513	Study to Evaluate Drug-Drug Interaction Between IDX719 and Simeprevir in Healthy Subjects . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01813513	A1
(35)	NCT01725529	An Efficacy, Pharmacokinetics, Safety and Tolerability Study of TMC435 as Part of a Treatment Regimen for Hepatitis C-Infected Patients . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01725529	A1, 7
(36)	NCT01724086	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Effectiveness of a 12-Week Combination Therapy of TMC647055 and TMC435 With and Without GSK23336805 With a Pharmacokinetic Enhancer	A1, 2, 7

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		With and Without Ribavirin in Patients Infected With Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01724086	
(37)	EUCTR2012-000070-28-HU	Study of Daclatasvir and TMC435 for subjects with genotype 1 chronic hepatitis C . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-000070-28-HU	A1, 2
(38)	EUCTR2011-005808-14-GB	Trial to study the pharmacokinetics and food effect of solid and liquid formulations of TMC435 versus the reference . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-005808-14-GB	A1
(39)	NCT01485991	TMC435HPC3001 - An Efficacy, Safety and Tolerability Study for TMC435 vs Telaprevir in Combination With PegINFa-2a and Ribavirin in Chronic Hepatitis C Patients Who Were Null or Partial Responders to Prior PegINFa-2a and Ribavirin Therapy . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01485991	A1
(40)	EUCTR2011-001180-53-PT	TMC435HPC3001 - An Efficacy, Safety and Tolerability Study for TMC435 vs Telaprevir in Combination With PegINFa-2a and Ribavirin in Chronic Hep C Patients who Were Null or Partial Responders to Prior PegINFa-2a and Ribavirin Therapy. . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-001180-53-PT	A1
(41)	NCT01486004	A Study in Healthy Female Participants Investigating the Effect of TMC435 on the Pharmacokinetics of the Synthetic Hormones of the Oral Contraceptive Ovysmen . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01486004	A1
(42)	NCT01479881	A Study in Healthy Participants Investigating the Effect of TMC435 on the Pharmacokinetics of Immunosuppressants Cyclosporine and Tacrolimus . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01479881	A1
(43)	NCT01381835	TMC435-TiDP16-C126 - Trial to Investigate the Effect of Severe Renal Impairment on the Pharmacokinetics and Safety of TMC435 . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01381835	A1, 6
(44)	NCT01366638	A Study of TMC435 in Participants With Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV) Infection . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01366638	A1, 2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<u>6638</u>	
(45)	NCT01323244	A Study of TMC435 in Combination With Peginterferon Alfa-2A and Ribavirin for Hepatitis C Virus Genotype-1 Infected Patients Who Participated in a Control Group of a TMC435 Study . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01323244	A1
(46)	NCT01323257	TMC435-TiDP16-C115 - A Study in Healthy Volunteers Investigating the Pharmacokinetic Interaction Between TMC435 and Erythromycin and Between TMC435 and Darunavir/Ritonavir (DRV/r) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01323257	A1
(47)	NCT01308606	TMC435-TiDP16-C116 - Relative Bioavailability and Food Effect Study . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01308606	A1
(48)	NCT01290731	A Study of TMC435 in Genotype 1, Hepatitis C-infected Patients Who Relapsed After Previous Interferon (IFN)-Based Therapy . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01290731	A1, 2
(49)	NCT01288209	A Phase III Study of TMC435 in Genotype 1, Hepatitis C-infected Participants Who Failed to Respond to Previous IFN-based Therapy . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01288209	A1, 2
(50)	NCT01292239	A Phase III Study of TMC435 in Treatment-naïve, Genotype 1, Hepatitis C-infected Patients . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01292239	A1, 2
(51)	NCT01288742	TMC435-TiDP16-C108 - A Study in Healthy Volunteers Investigating the Pharmacokinetic Interaction Between TMC435 and Digoxin and Between TMC435 and Rosuvastatin . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01288742	A1
(52)	NCT01290679	TMC435-TiDP16-C216 - Phase III Trial of TMC435 in Treatment-naïve, Genotype 1 Hepatitis C-infected Patients . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01290679	A1
(53)	NCT01289782	TMC435-TiDP16-C208 - Phase III Trial of TMC435 in Treatment-naïve, Genotype 1 Hepatitis C-infected Patients . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01289782	A1
(54)	NCT01281839	TMC435HPC3007 - Phase III Trial of TMC435 in Genotype 1 Hepatitis C-infected Patients Who Relapsed After Previous	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Therapy . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01281839	
(55)	NCT01269294	TMC435-TiDP16-C117: The Effect of TMC435 on the Results of Electrocardiograms (Electric Recording of the Heart) in Healthy Volunteers . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01269294	A1
(56)	EUCTR2010-020444-36-GB	TMC435-TiDP16-C208 - Phase III Trial of TMC435 in Treatment-naive, Genotype 1 Hepatitis C-infected Patients . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-020444-36-GB	A1
(57)	EUCTR2010-021113-23-ES	„Estudio en fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para investigar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de TMC435 frente a placebo como parte de una pauta con peginterferón alfa-2a y ribavirina en sujetos infectados por el genotipo 1 de la hepatitis C que han recidivado tras un tratamiento previo basado en interferón“ „A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. placebo as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in hepatitis C, genotype 1 infected subjects who relapsed after previous interferon-based therapy“ - Promise . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-021113-23-ES	A1
(58)	NCT01241773	TMC435-TiDP16-C123 - A Study in Healthy Volunteers Investigating the Pharmacokinetic Interaction Between TMC435 and the Antiretroviral Agents Efavirenz and Raltegravir . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01241773	A1
(59)	NCT01224197	TMC435 HPC1004 - Phase I Study Investigating the Pharmacokinetics of TMC435 in Healthy Chinese Volunteers . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01224197	A1
(60)	NCT01205139	TMC435-TiDP16-C114 - A Study in Healthy Volunteers Investigating the Pharmacokinetic Interaction Between TMC435 and the Antiretroviral Agents TMC278 and Tenofovir . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01205139	A1
(61)	NCT01202825	TMC647055HPC1001 - First-in-human Trial to Examine Safety, Tolerability and Pharmacokinetics (How the Drug is Absorbed Into the Bloodstream) of Increasing Single Oral Doses and of Increasing Repeated Oral Doses of TMC647055 in Healthy Volunteers and in Hepatitis C Virus Infected Patients . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01202825	A1, 2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		<u>2825</u>	
(62)	NCT01134718	TMC435-TiDP16-C119 - A Study Comparing 2 New Capsule Formulations of TMC435 to an Established Capsule Formulation and Evaluating the Respective Blood Levels of TMC435 Following Single Dose Administration . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01134718	A1
(63)	NCT01124799	TMC435-TiDP16-C125 - Study in Healthy Volunteers to Evaluate the Potential of TMC435 to Increase the Sensitivity of the Skin Towards Exposure to Sun Light . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01124799	A1
(64)	NCT01090700	TMC435-TiDP16-C112 - Interaction Trial With Antidepressants . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01090700	A1
(65)	NCT01046058	TMC435-TiDP16-C113: A Study to Investigate the Effect of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of TMC435 . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01046058	A1, 2, 6
(66)	NCT01022125	TMC435-TiDP16-C121: A Study Comparing 2 Tablet Formulations of TMC435 to an Established Capsule Formulation and Evaluating the Effect of Food on Blood Levels of TMC435 . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01022125	A1
(67)	NCT00996476	TMC435-TiDP16-C215 A Study of TMC435 in Patients With Chronic Hepatitis C . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00996476	A1, 2
(68)	NCT00980330	TMC435-TiDP16-C206: A Safety and Efficacy Study in Chronic, Genotype 1, Hepatitis C Patients That Failed Previous Standard Treatment . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00980330	A1
(69)	EUCTR2009-010590-20-BE	A Phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of TMC435 as part of a treatment regimen including PegIFNa-2a and ribavirin in HCV genotype 1 infected subjects who failed to respond or relapsed following at least 1 course of PegIFNa-2a/b and RBV therapy. - ASPIRE (i.e. Antiviral Stat-C Protease Inhibitor Regimen in Experienced subjects) . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-010590-20-BE	A1
(70)	NCT00938899	TMC435350-TiDP16-C101 - A Study to Examine the Safety,	A1, 2, 6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Tolerability and Pharmacokinetics of Increasing Oral Doses of TMC435350 After Single and Repeated Dosing . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00938899	
(71)	NCT00915564	TMC435-TiDP16-C110: Evaluation of the (Possible) Influence of TMC435 on the Blood Levels of Methadone (and the Other Way Around), When TMC435 is Being Co-administered to Study Participants Who Are Currently Being Treated With a Stable Dose of Methadone as Maintenance Therapy. . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00915564	A1
(72)	NCT00882908	TMC435-TiDP16-C205: A Phase II Study of TMC435 in Combination With Pegylated Interferon Alpha-2a and Ribavirin in Patients Infected With Genotype 1 Hepatitis C Virus Who Never Received Treatment . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00882908	A1
(73)	NCT00866853	TMC435-TiDP16-C107: This Study Measures the (Possible) Influence of TMC435 on the Activity of a Selected Set of Drug-degrading Proteins by Measuring the Blood Levels of Drugs That Have Been Taken Together With TMC435 and That Are Known to be Specifically Degraded by These Drug-degrading Proteins. . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00866853	A1
(74)	EUCTR2008-007147-13-DE	A Phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of TMC435 as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C-infected subjects. - PILLAR . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2008-007147-13-DE	A1
(75)	NCT00812331	TMC435350-TiDP16-C202: A Study to Assess the Activity of TMC435 on Hepatitis C Virus in Patients Who Have Never Received Treatment for Their Hepatitis C Infection. . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00812331	A2, 6
(76)	NCT00752544	TMC435350-TiDP16-C109: A Safety Study for TMC435350 in an Oral Solution Containing Either 100, 200 or 400 mg Equivalent of TMC435350 or Placebo in Healthy Japanese Male Volunteers . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00752544	A1
(77)	NCT00752648	TMC435350-TiDP16-C106: A Phase I Trial to Compare the Bioavailability and Plasma Pharmacokinetics After a Single Oral Dose of TMC435350 of 2 Different Solid Formulations Relative to	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		a Powder Blend Capsule . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00752648	
(78)	NCT00741169	TMC435350-TiDP16-C105: Phase I, 3-way Crossover, Drug-drug Interaction Between TMC435350 and Rifampin After Multiple Dosing. . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00741169	A1
(79)	NCT00561353	A Study of TMC435350 Administered With or Without Standard of Care Therapy in Participants With Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection. . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00561353	A1, 6
(80)	EUCTR2007-003289-16-BE	A blinded, randomized, placebo-controlled trial in genotype 1 hepatitis C-infected subjects to evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of repeated doses of TMC435350, with or without peginterferon alpha-2a and ribavirin. . ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2007-003289-16-BE	A1, 6
(81)	EUCTR2010-021174-11-ES	. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/default.aspx	A1
(82)	EUCTR2008-005709-20-BE	. ICTRP. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/default.aspx	A2, 6
EU Clinical Trials Register			
(83)	2007-003289-16	A blinded, randomized, placebo-controlled trial in genotype 1 hepatitis C-infected subjects to evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of repeated doses of TMC435350, with EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:41704]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003289-16	A1, 6
(84)	2009-010590-20	A Phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of TMC435 as part of a treatment regimen including PegIFN α -2a EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:41704]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010590-20	A1
(85)	2010-019843-20	A Prospective 3-Year Follow-up Study in Subjects Previously Treated in a Phase IIb or Phase III Study With a TMC435-Containing Regimen for the Treatment of Hepatitis C Virus (HCV) infection. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:41704]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019843-20	A2
(86)	2011-001180-53	A Phase III, randomized, double-blind trial to evaluate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. telaprevir, both in combination with PegIFN α -2a and ribavirin, in chronic hepatitis C gen.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:41704]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2011-001180-53	
(87)	2008-005709-20	An open-label trial in genotype 2, 3, 4, 5 and 6 hepatitis C-infected subjects to evaluate the antiviral activity, safety, tolerability and pharmacokinetics of TMC435350 following 7 days once daily.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:41704]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005709-20	A2, 6
(88)	2010-021113-23	„Estudio en fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para investigar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de TMC435 frente a placebo como parte de una pauta con peginte.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:41704]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021113-23	A1
(89)	2010-020444-36	A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. placebo as part of a treatment regimen including peginterferon alf.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:41704]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020444-36	A1
(90)	2008-007147-13	A Phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of TMC435 as part of a treatment regimen including peginterfer.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:41704]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007147-13	A1
(91)	2012-004905-29	A Phase 3, Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of TMC435 plus Pegylated Interferon alfa-2a and Ribavirin Administered for 12 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Chro.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:41704]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004905-29	A7
(92)	2011-000416-25	A Phase III, open-label trial of TMC435 in combination with peginterferon alpha-2a and ribavirin for HCV genotype-1 infected subjects who participated in the placebo group of a Phase II/III TMC435 EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:41704]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000416-25	A1
(93)	2013-002726-23	Phase 2, Open-Label Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Tolerability of the Combination of Simeprevir (TMC435), Daclatasvir (BMS-790052) and Ribavirin (RBV) in Patients.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:41704]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002726-23	A1, 2
(94)	2010-021174-11	Estudio en fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para investigar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de TMC435 frente a placebo como parte de un régimen de tratamien.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:41704]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021174-11	A1
(95)	2012-000070-28	A Phase 2, Open-Label Study of Daclatasvir (BMS-790052) and	A1, 2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		TMC435 in Combination With or Without Ribavirin (RBV) For Treatment-Naive Subjects or Null Responders to Prior Peginterferon Alfa (PegIFN.... EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum:41704]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000070-28	
Klinische Prüfungen PharmNet.Bund			
(96)	2013-002726-23 - 4039400	Phase 2, Open-Label Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Tolerability of the Combination of Simeprevir (TMC435), Daclatasvir (BMS-790052) and Ribavirin (RBV) in Patients with Recurrent Chronic Hepatitis C Genotype 1b Infection after Orthotopic Liver Transplantation - 2013-002726-23 - 4039400 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, 2
(97)	2012-004905-29 - 4039135	A Phase 3, Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of TMC435 plus Pegylated Interferon alfa-2a and Ribavirin Administered for 12 Weeks in Treatment-Naïve Subjects with Chronic Genotype 1 or Genotype 4 HCV Infection - 2012-004905-29 - 4039135 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A7
(98)	2012-000070-28 - 4038323	A Phase 2, Open-Label Study of Daclatasvir (BMS-790052) and TMC435 in Combination With or Without Ribavirin (RBV) For Treatment-Naive Subjects or Null Responders to Prior Peginterferon Alfa (PegIFN)/RBV Therapy with Genotype 1 Chronic Hepatitis C+Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01 - Site Specific (version 1.0, dated 14-May-12)Revised Protocol 01, incorporating Amendment 02 - 2012-000070-28 - 4038323 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, 2
(99)	2011-001180-53 - 4037858	A Phase III, randomized, double-blind trial to evaluate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. telaprevir, both in combination with PegIFNalpha-2a and ribavirin, in chronic hepatitis C genotype-1 infectedsubjects who were null or partial responders to prior PegIFNalpha and ribavirin therapy. - 2011-001180-53 - 4037858 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1
(100)	2011-000416-25 - 4037491	A Phase III, open-label trial of TMC435 in combination with peginterferon alpha-2a and ribavirin for HCV genotype-1 infected subjects who participated in the placebo group of a Phase II/III TMC435 study (C201, C205, C206, C208, C216 or HPC3007), or who received short-term (up to 14 days) direct-acting antiviral treatment for hepatitis C infection in a selected Tibotec-sponsored Phase I study. - 2011-000416-25 - 4037491 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(101)	2010-021174-11 - 4036876	A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 versus placebo as part of a treatment regimen including peginterferon alpha-2a (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) or peginterferon alpha-2b (PegIntron®) and ribavirin (Rebetol®) in treatment-naïve, genotype 1, hepatitis C-infected subjects. - 2010-021174-11 - 4036876 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1
(102)	2010-021113-23 - 4036875	A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. placebo as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in hepatitis C, genotype 1 infected subjects who relapsed after previous interferon-based therapy - 2010-021113-23 - 4036875 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1
(103)	2009-010590-20 - 4035625	A Phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of TMC435 as part of a treatment regimen including PegIFNalpha-2a and ribavirin in HCV genotype 1 infected subjects who failed to respond or relapsed following at least 1 course of PegIFNalpha-2a/b and RBV therapy. - 2009-010590-20 - 4035625 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1
(104)	2008-007147-13 - 4035098	A Phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to investigate the efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of TMC435 as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C-infected subjects. - 2008-007147-13 - 4035098 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1
(105)	2007-003289-16 - 4033498	A blinded, randomized, placebo-controlled trial in genotype 1 hepatitis C-infected subjects to evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of repeated doses of TMC435350, with or without peginterferon alpha-2a and ribavirin. - 2007-003289-16 - 4033498 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, 6
(106)	2008-005709-20 - 4034802	An open-label trial in genotype 2, 3, 4, 5 and 6 hepatitis C-infected subjects to evaluate the antiviral activity, safety, tolerability and pharmacokinetics of TMC435350 following 7 days once daily dosing as monotherapy. - 2008-005709-20 - 4034802 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A2, 6
(107)	2010-020444-36 - 4037285	A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. placebo as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-	A1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		2a and ribavirin in treatment-naïve, genotype 1 hepatitis C-infected subjects - 2010-020444-36 - 4037285 . PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum:06.03.2014]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-190 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 4-190 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-190: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PILLAR

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit, Verträglichkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik von TMC435 (Simeprevir) als Teil des Behandlungsplans einschließlich Peginterferon alfa 2a und Ribavirin zur Behandlung von Genotyp 1 Hepatitis C
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-IIb-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Hinzufügen, dass Erythropoese-stimulierende Substanzen während der Studiendauer nicht erlaubt sind
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Haupt-Einschlusskriterien:</u> 1. Männer und Frauen zwischen 18 und 70 Jahren 2. chronische Hepatitis C-Infektion belegt durch alle folgenden Aspekte - Leberbiopsie, die chronische virale Hepatitis auswies innerhalb 2 Jahren vor Screening - Anti-HCV positiv - HCV RNA positiv 3. Genotyp 1 HCV-Infektion 4. Plasma HCV RNA von >10,000 bei Screening 5. Aktuell und in Vergangenheit keine Einnahme von (Peg)IFN, RBV oder einer anderen anerkannten oder experimentellen Behandlung für chronische HCV-Infektion 6. Gewicht zwischen 40-125 kg 7. Falls Patientin bzw. Partnerin in gebärfähigem Zustand ist, muss zugestimmt werden 2 effektive Verhütungsmethoden zu nutzen (eine davon muss mechanische Methode sein) von Screening bis 7 Monate nach letzter Dosis RBV; alternativ keine heterosexuelle Aktivität, Vasektomie des Patienten oder des Partners oder nicht gebärfähig 8. Patienteninformation und Einverständniserklärung 9. Patient konnte die Auflagen des Protokolls erfüllen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Zirrhose bestätigt durch Biopsie innerhalb 2 Jahre vor der Rollenzuweisung 2. Aktuelle oder Vergangene Aszites, hepatische Enzephalopathie, blutende ösophageale oder gastrische Varizen 3. Eine andere Lebererkrankung mit nicht HCV- Ätiologie 4. (Ko-)Infektion mit nicht-Genotyp 1-HCV 5. Koinfektion mit HIV1, HIV2 oder Hepatitis B Virusinfektion 6. Invasives Malignom innerhalb von 5 Jahren vor Screening diagnostiziert oder behandelt 7. Befund eines hepatozellulären Karzinoms 8. Gesundheitszustand, der Behandlung mit PegIFNα-2a oder RBV ausschließt 9. Klinisch signifikante Erkrankung neben Hepatitis C oder Befunde während des Screenings, bei der Anamnese ,der physischen Untersuchung, den Labortests oder dem EKG 10. Patient mit Organtransplantat (zugelassen sind Haut- und Haartransplantationen) 11. Eine der folgenden Abnormalitäten: - AST und/oder ALT > 10x ULN - labortechnisch signifikant verringerte Leberfunktion - Laborbefundene Abnormitäten, die die Einnahme von PegIFNα-2a oder RBV ausschließen - eine andere Laborbefundene Abnormitäten vom Grad 3 oder 4 laut WHO 12. Vorgeschichte, klinischer Hinweis oder Beleg für Alkohol- , Barbiturat-, Amphetamin-, Modedrogen und Betäubungsmittelmissbrauch 13. Geplante oder aktuelle Schwangerschaft der Patientin oder Partnerin des Patienten, stillende Mutter 14. Teilnahme an einer weiteren Studie mit experimentellen Medikamenten oder Mittel innerhalb 30 Tage vor dem Screening ; bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegen eine Komponente der Studienmedikation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, durchgeführt an 79 Zentren in 14 Ländern

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Behandlungsarm 1:</u> Therapie mit 75 mg TMC435 q.d. plus Placebo q.d. plus RBV 1,000 oder 1,200 mg/Tag (zweimal täglich) und PegIFNα-2a 180 µg/Woche für 12 Wochen (Wochen 1 bis 12) gefolgt von 12 Wochen TMC435-gepaart mit Placebo q.d. plus PegIFN/RBV (Woche 13 bis 24) <u>Behandlungsarm 2:</u> Therapie mit 150 mg TMC435 q.d. plus RBV 1,000 oder 1,200 mg/Tag (zweimal täglich) und PegIFNα-2a 180 µg/Woche für 12 Wochen (Woche 1 bis 12) gefolgt von 12 Wochen TMC435-gepaart mit Placebo q.d. und PegIFN/RBV 180 µg/Woche (Woche 13 bis 24) <u>Behandlungsarm 3:</u> Therapie mit 75 mg TMC435 q.d. plus Placebo q.d. plus RBV 1,000 oder 1,200 mg/Tag (zweimal täglich) und PegIFNα-2a 180 µg/Woche für 24 Wochen <u>Behandlungsarm 4:</u> Therapie mit 150 mg TMC435 q.d. plus RBV 1,000 oder 1,200 mg/Tag (zweimal täglich) und PegIFNα-2a 180 µg/Woche für 24 Wochen <u>Behandlungsarm 5 (Kontrollgruppe):</u> Placebo q.d. plus RBV 1,000 oder 1,200 mg/Tag (zweimal täglich) und PegIFNα-2a 180 µg/Woche für 24 Wochen (Woche 1 bis 24) gefolgt von PegIFN/RBV Behandlung für 24 Wochen (Woche 25 bis 48)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium - SVR (sustained virologic response) in Woche 72 (SVR72) Sekundäre Zielkriterien - Anzahl Patienten mit Werten <25 IU/mL in Woche 4 - cEVR - EOTR - Virus-Durchbruch - SVR12 - SVR24 - Viraler Relapse - Virologisches Versagen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Sicherheitsendpunkte: • Sicherheit und Verträglichkeit verschiedener Behandlungsregime • Unerwünschte Ereignisse • Vitalzeichen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Da zur Zeit der Protokollerstellung keine Referenzen für 72 Wochen Ansprechraten vorhanden waren, wurde die Fallzahl basierend auf Daten für SVR24 Ansprechparametern bestimmt. 80 Patienten wurden in jede Gruppe randomisiert.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrales Randomisierungssystem mit Interactive voice response system (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	1:1:1:1 Randomisierung, Stratifizierung nach ethnischer Zugehörigkeit und Subgenotyp 1a vs. 1b, vs. andere
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrales Randomisierungssystem mit IVRS .
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrales Randomisierungssystem mit IVRS .
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja: Die vorzeitige Entblindung war nur notfallmäßig möglich, wenn die weitere Behandlung des Patienten von der erhaltenen Intervention abhing. Nur in diesem Fall konnte das IVRS kontaktiert werden. Der Sponsor und der Überwacher wurden in diesem Fall umgehend informiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Den Bereichen Pharmakokinetik und HVC RNA-Modellierung zugehörigen Personen hatten bereits Zugang zu den Daten vor der Entblindung. Zugehörige der Bereiche Studiendurchführung, Datenmanagement und Statistik hatten keinen Zugang zu diesen Daten.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Population <u>Intention-to-treat (ITT) Population</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten. Wirksamkeit <u>Primäranalyse</u> Vergleich der Responderraten der aktiven Behandlungsgruppen mit der Kontrollgruppe mit einem logistischen Regressionsmodell einschließlich des HCVRNA-Ausgangswerts Vergleich aller Behandlungsgruppen an Hand von KIs/p-Werten berechnet durch: • Einsatz der Delta-Methode (multivariate Methode) • Untere und obere Konfidenzschranke mit Hilfe einer normalen Approximation <u>Sekundäranalyse</u> • Für alle Responder-Parameter wurde ein 95% KI um die beobachtete Responderrate und die Unterschiede zwischen den Responderraten konstruiert • Die Zeit bis zum Erreichen eines nicht-feststellbarem Plasma HCV RNA wurde mit Kaplan-Meier-Plots geschätzt
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen stratifiziert nach: • Einfluss des Ausgangswert HCV • HCV Subgenotyp • Alter • Geschlecht • Ethnische Zugehörigkeit • Region • BMI • Metavir Score • SVR24 • Virologisches Ansprechen durch geplante Behandlungsdauer für Patienten mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																								
		abgeschlossener Behandlung • Totaler Bilirubin Abnormalitäten • Vorhandensein von Q80K bei Behandlungsbeginn																								
-	Resultate																									
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)																									
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<table><tr><td></td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td></tr><tr><td>a)</td><td>78</td><td>75</td><td>78</td><td>79</td><td>78</td></tr><tr><td>b)</td><td>78</td><td>75</td><td>77</td><td>79</td><td>77</td></tr><tr><td>c)</td><td>78</td><td>75</td><td>77</td><td>79</td><td>77</td></tr></table>		1	2	3	4	5	a)	78	75	78	79	78	b)	78	75	77	79	77	c)	78	75	77	79	77
	1	2	3	4	5																					
a)	78	75	78	79	78																					
b)	78	75	77	79	77																					
c)	78	75	77	79	77																					
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Gruppe 1 : Lost to Follow-up: N = 3 Gruppe 2: Abbruch: N = 6 Lost to Follow-up: N = 5 Compliance: N = 1 Gruppe 3: Lost to Follow-up: N = 3 Einwilligung zurückgezogen: N = 3 AE: N = 1 Gruppe 4: Abbruch: N = 7 Lost to Follow-up: N = 1 Einwilligung zurückgezogen: N = 5 Studienfehler: N = 1 Gruppe 5: Lost to Follow-up: N = 2 Einwilligung zurückgezogen: N = 2 Virologische Stop-Regel: N = 1 AE: N = 1																								
14	Aufnahme / Rekrutierung																									
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	12 Mai 2009 bis 27 April 2011																								
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endete regulär																								

a: nach CONSORT 2010.
CR=complete response, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR=Epidermal Growth Factor Receptor; HRQoL=Health related Quality of Life; NSCLC=Non-Small-Cell Lung Carcinoma; OS=Overall Survival; PFS=Progression-free Survival; PR=partial response; SD=stable disease; UE=unerwünschtes Ereignis

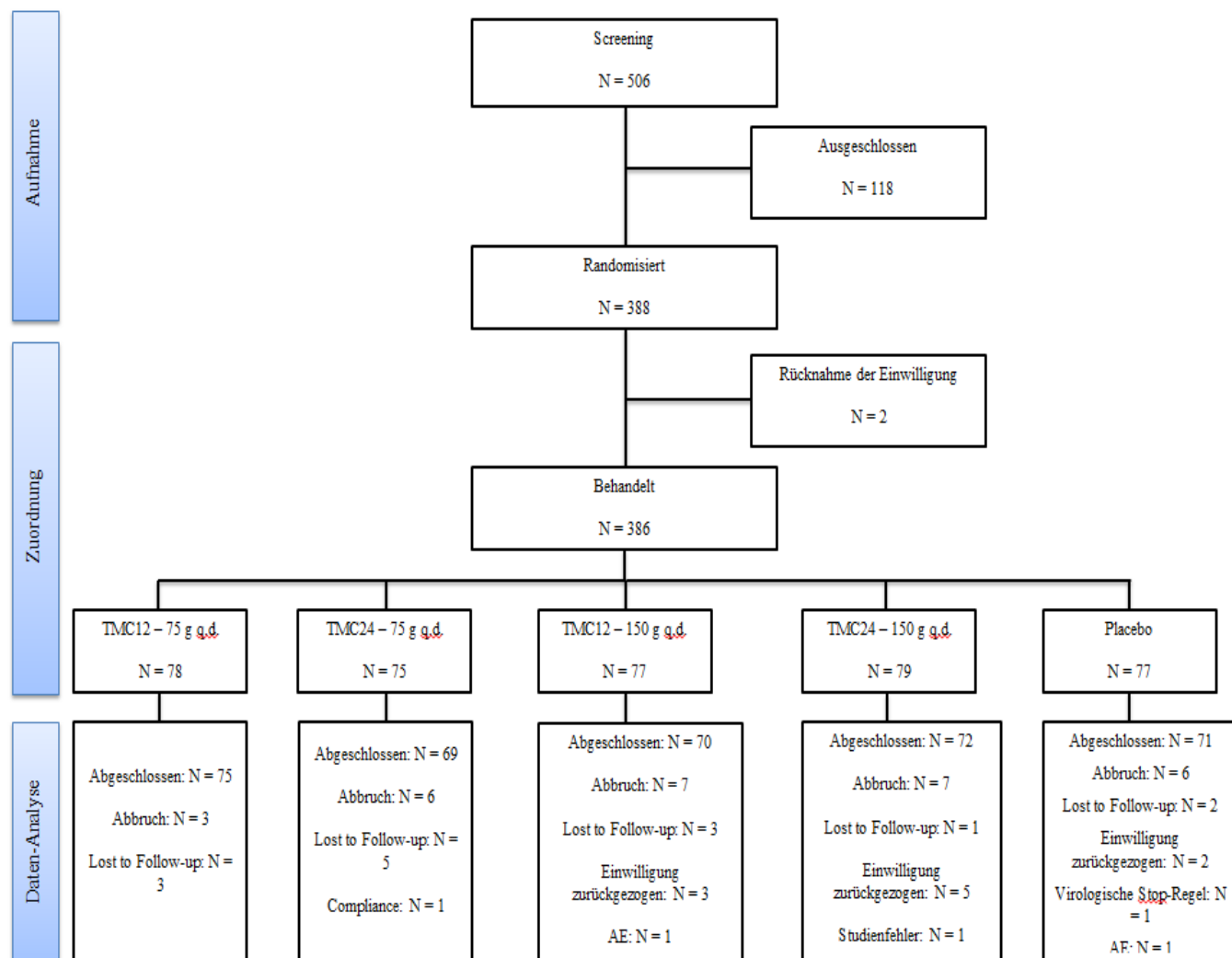


Abbildung 213: Patientenfluss für die Studie PILLAR

Tabelle 4-191: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PROMISE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von TMC435 gegen ein Placebo als Teil einer Behandlung zusammen mit Peginterferon α -2a und Ribavirin zur Behandlung von Patienten mit Genotyp 1 Hepatitis-Infektionen, die nach vorheriger Interferon-basierter Therapie einen Relapse erlitten.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, Zuteilungsverhältnis 2:1 (TMC435:Placebo)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine Informationen in der Publikation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Haupt-Einschlusskriterien:</u> 10. Alter ≥ 18 Jahre 11. Leberbiopsie innerhalb der letzten 3 Jahre vor Screening/Behandlungsbeginn mit Befund einer chronischen HCV-Infektion 12. Patienten mit Bindegewebsbrücken (Metavir Score F3) oder Zirrhose (Metavir Score F4) mussten innerhalb der 6 Monaten vor dem Screening ein Ultraschall durchführen, der keine Anzeichen für HCC zeigte 13. HCV Genotyp 1- Infektion 14. Plasma HCV RNA von $>10,000$ UI/mL beim Screening 15. Patient erhielt (Peg)IFN-basierte Therapie für mindestens 24 Wochen mit dokumentiertem nicht-feststellbarem HCV RNA in den 2 Monaten nach der Behandlung und subsequentielle feststellbarem HCV-RNA-Level innerhalb des ersten Jahres nach letzter Medikamenteneinnahme 16. Gebärfähige Patientinnen oder Patienten mit Gebärfähiger Partnerin müssen zustimmen 2 Verhütungsmethoden zu nutzen (eine davon mechanisch) 17. Patient muss imstande und bereit dazu sein, die Voraussetzungen des Protokolls einzuhalten 18. Patienteninformation und Einverständniserklärung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Ausschlusskriterien:</u> 15. Befund einer Leberdekomensation 16. Eine Lebererkrankung mit nicht-HCV Ätiologie 17. Infektion mit HCV nicht-Genotyp 1 18. Koinfektion mit HIV Typ 1 oder Typ 2 19. Koinfektion mit Hepatitis B-Virus 20. Vorheriger Abbruch des IFN oder RBV aufgrund eines UE, der nach Meinung des Untersuchers wahrscheinlich die Wiederaussetzung mit IFN oder RBV zeitlich beschränkt 21. Bekannte Unverträglichkeit oder Überempfindlichkeit gegen TMC435, PegIFNα-2a, RBV oder einen anderen Bestandteil der Formulierung 22. Gesundheitlicher Zustand, der Medikation mit PegIFNα-2a oder RBV ausschließt a. Schwere unkontrollierte depressive Erkrankung b. Organtransplantation (ausgenommen Hornhaut-, Haar- oder Hauttransplantat) c. Schwere Begleiterkrankung wie schwerer Bluthochdruck, bedeutende koronare Herzerkrankung, schlecht kontrollierter Diabetes, unbehandelte Schilddrüsenerkrankung, COPD, schwere Infektionen oder Hämoglobinopathie 23. Andere klinisch relevante Erkrankung, die nach Meinung des Untersuchers durch die bekannten Wirkungen von PegIFN und RBV negativ beeinflusst werden könnten 24. Befund eines Malignoms innerhalb 5 Jahren vor Screening 25. Eine der folgenden Auffälligkeiten a. Plättchenzahl <90,000/mm³ b. Neutrophilenzahl <1,500 cells/mm³ c. Hämoglobin <12g/dL bei Frauen bzw. <13g/dL bei Männern d. Kreatinin >1,5 mg/dL e. ALT und /oder AST > 10xULN f. Serum-Bilirubin > 1,5xULN g. AFP >50ng/mL bei Patienten mit Zirrhose; Patienten mit APF >50mg/mL durften bei einer Ultraschalluntersuchung kein

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Anzeichen eines HCC zeigen 26. Andere klinische Erkrankung oder klinischer Befund beim Screening, der Anamnese, der körperlichen Untersuchung oder den Labortests, die nach Meinung des Untersuchers nicht mit Studiensicherheit- bzw. Medikation verträglich ist 27. Durchführung einer unerlaubten Begleittherapie 28. Aktueller oder vergangener Alkohol- oder Betäubungsmittelmissbrauch, der nach Meinung des Untersuchers die Sicherheit und/oder Compliance des Patienten negativ beeinflussen könnten 29. Aktuelle oder geplante Schwangerschaft der Patientin oder Partnerin, stillende Mütter 30. Patient bekam experimentelle Therapie innerhalb der letzten 30 Tage vor dem Screening 31. Frühere HCV-Behandlung, ausgenommen (Peg)IFN und RBV, einschließlich jegliche direkt-wirkende anti-HCV-Medikation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 81 Zentren in 14 Ländern
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe 1 <u>Woche 1 – 12:</u> TMC435 150 mg täglich PegIFNα-2a: Pegasys[®] 180 µg einmal wöchentlich als subkutane Injektion RBV: Copegus[®] 1,000 oder 1,200 mg/Tag oral zweimal täglich <u>Woche 13 – 24:</u> PegIFNα-2a: Pegasys[®] 180 µg einmal wöchentlich als subkutane Injektion RBV: Copegus[®] 1,000-1,200 mg/Tag oral zweimal täglich <u>Woche 25 – 48:</u> PegIFNα-2a: Pegasys[®] 180 µg einmal wöchentlich als subkutane Injektion RBV: Copegus[®] 1,000-1,200 mg/Tag oral zweimal täglich Gruppe 2 <u>Woche 1 – 12:</u> Placebo: täglich PegIFNα-2a: Pegasys[®] 180 µg einmal wöchentlich als subkutane Injektion RBV: Copegus[®] 1,000-1,200 mg/Tag oral zweimal

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		täglich <u>Woche 13 – 48:</u> PegIFN α -2a: Pegasys [®] 180 μ g einmal wöchentlich als subkutane Injektion RBV: Copegus [®] 1,000-1,200 mg/Tag oral zweimal täglich
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Zielkriterium - Anzahl an Patienten, die SVR12 erreichen Sekundäre Zielkriterien Anzahl der Patienten mit - SVR4 - SVR24 - SVR72 - Reduktion der HVC RNA $\geq 2\log_{10}$ - Nicht-feststellbarer HCV RNA zu beliebigem Behandlungszeitpunkt - Viralem Durchbruch - Viralem Relapse - Behandlungsversagen - Normalisiertem ALT am Studienende oder bei den SVR-Untersuchungen - Stopp der HCV-Therapie aufgrund frühen virologischen Ansprechens
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Änderung des primären Endpunkts von SVR24 zu SVR12, da verschiedene Studien eine starke Korrelation zwischen SVR24 und SVR12 zeigen konnten
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde basierend auf SVR24 Responder- Parametern bestimmt, da zwischen SVR12 und SVR24 eine hohe Korrelation besteht. 125 Patienten in der Kontroll- und 250 Patienten in der TMC435-Gruppe geben mehr als 90% Power wenigstens einen Unterschied von 20% zwischen den Behandlungsgruppen nachzuweisen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die in Punkt 12 beschriebene Analyse wurde nach 60 Wochen durchgeführt, die finale Analyse wird nach 72 Wochen durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung mit Hilfe einer computergenerierten Zuweisungssequenz.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	2:1 Randomisierung, Stratifizierung nach Subgenotyp (1a vs. 1b vs. Andere) und <i>IL28B</i> Genotyp

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Randomisierung mittels Interactive voice response system (IWRS/IVRS)
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrale Randomisierung mittels IWRS/IVRS
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Das IWRS/IVRS ordnete einen einmaligen Behandlungscode zu, welcher die Behandlungszuweisung und die entsprechende Studienmedikation vorschrieb. Der Untersucher erhielt den Randomisierungscode nicht.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analyse nach 60 Wochen: Population <u>Intention-to-treat (ITT) Population</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten. Wirksamkeit <u>Primäranalyse</u> - Vergleich der SVR12 Rate der beiden Gruppen mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Test - Breslow-Day Test auf Homogenität der Odds Ratios - Sensitivitätsanalyse der SVR12-Rate in den beiden Gruppen mittels logistischem Regressionsmodell einschließlich Ausgangswert log₁₀ HCV RNA <u>Sekundäranalyse</u> Für alle Responder-Parameter, die nach 60 Wochen verfügbar waren, und die Differenzen der Responderraten zwischen TMC435 und Kontrollgruppe wurden 95%KIs konstruiert. Zusätzlich wurden die gleichen statistischen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Methoden, wie für den primären Endpunkt angewandt. Die Zeit bis zur nicht-feststellbaren HCV RNA wurde mittels Kaplan-Meier-Plots geschätzt. Deskriptive Statistiken wurden für die Veränderung der log₁₀ HCV RNA von Behandlungsbeginn bis zu allen Zeitpunkten berechnet. Finale Analyse nach 72 Wochen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen für die Faktoren • Ausgangswert log₁₀ HCV RNA-Levels • Frühes virales Ansprechen • Metavir Score • Ethnische Zugehörigkeit • Alter • Stratifikationsfaktoren
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	TMC435 Placebo a) 260 133 +1(keine Zuordnung) b) 260 133 c) 260 133
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Placebo: Rückzug Patient: N=10 Lost to Follow up: N=3 Sonstiges: N=1 TMC435: Rückzug Patient: N=4 Lost to Follow up: N=5 AE: N=1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	18 Januar 2011 – laufend Studienbericht bezieht sich nur auf den Zeitraum von Studienbeginn bis 26. 10.2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie laufend
UE=unerwünschtes Ereignis		

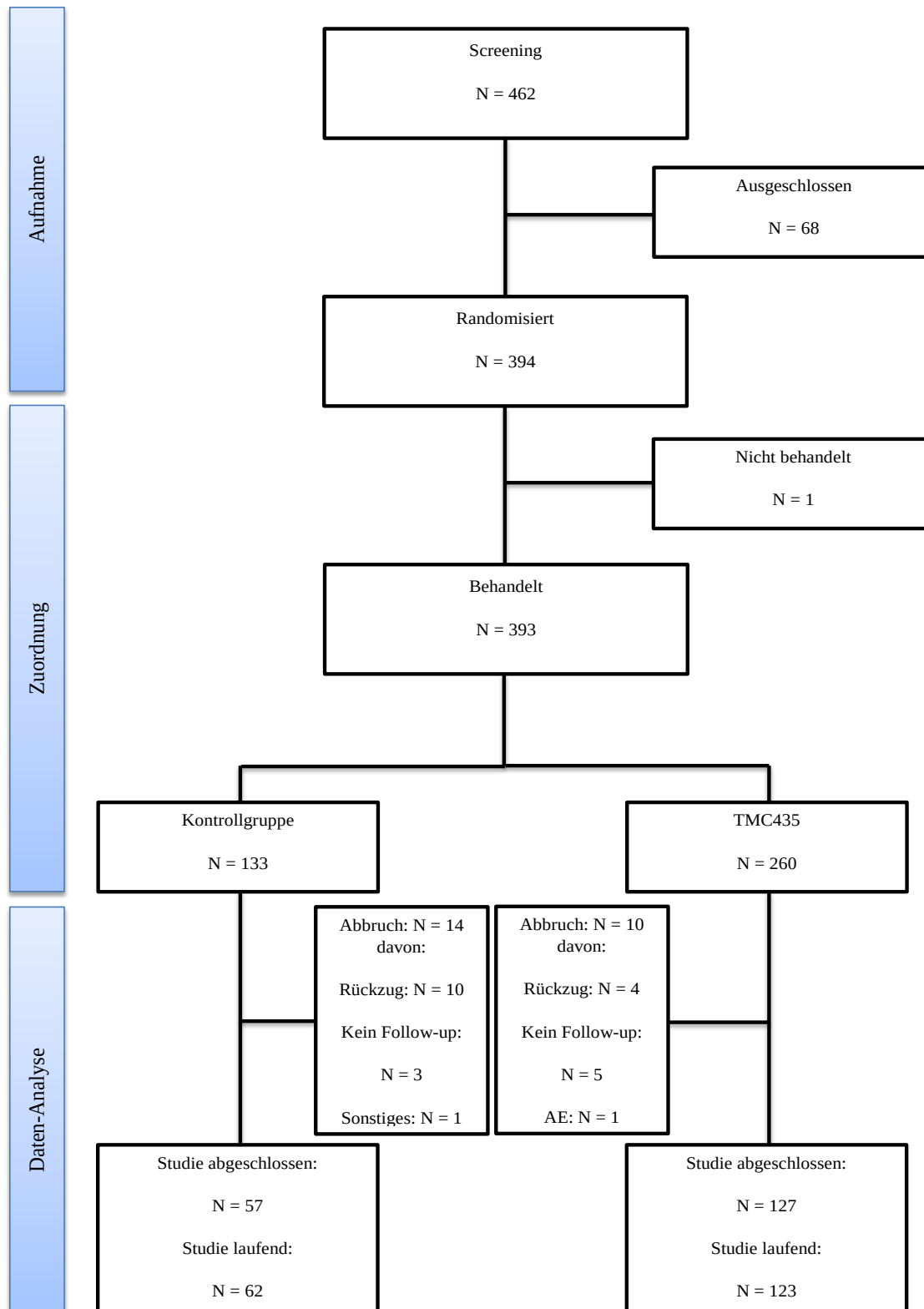


Abbildung 214: Patientenfluss für die Studie PROMISE

Tabelle 4-192: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie QUEST-1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von TMC435 gegen ein Placebo als Teil einer Behandlung zusammen mit Peginterferon α -2a und Ribavirin zur Behandlung von Genotyp 1 Hepatitis-Infektionen.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, Zuteilungsverhältnis 2:1 (TMC435:Placebo)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Haupt-Einschlusskriterien:</u> 19. Alter ≥ 18 Jahre 20. Leberbiopsie innerhalb der letzten 3 Jahre vor Screening/Behandlungsbeginn mit Befund einer chronischen HCV-Infektion 21. Patienten mit Bindegewebsbrücken (Metavir Score F3) oder Zirrhose (Metavir Score F4) mussten innerhalb der 6 Monaten vor dem Screening ein Ultraschall durchführen, der keine Anzeichen für HCC zeigt 22. HCV Genotyp 1- Infektion 23. Plasma HCV RNA von $>10,000$ IU/mL beim Screening 24. Keine Vorbehandlung mit zugelassenem oder experimentellen Medikament zur Behandlung von HCV 25. Gebärfähige Patientinnen oder Patienten mit Gebärfähiger Partnerin müssen zustimmen, von mindestens zwei Wochen vor Behandlungsbeginn und bis mindestens sechs Monate nach der letzten Dosis von Peginterferon α-2a 2 Verhütungsmethoden zu nutzen (eine davon mechanisch); alternativ keine heterosexuelle Aktivität, Vasektomie des Patienten oder Partners, oder nicht gebärfähige Frauen 26. Patient muss imstande und bereit dazu sein, die Voraussetzungen des Protokolls einzuhalten 27. Patienteninformation und Einverständniserklärung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Ausschlusskriterien:</u> 32. Befund einer Leberdekomensation 33. Eine Lebererkrankung mit nicht-HCV Ätiologie 34. (Ko-)Infektion mit HCV nicht-Genotyp 1 35. Koinfektion mit HIV Typ 1 oder Typ 2 36. Koinfektion mit Hepatitis B-Virus 37. Gesundheitlicher Zustand, der Medikation mit PegIFNα-2a oder RBV ausschließt a. Schwere unkontrollierte depressive Erkrankung b. Organtransplantation (ausgenommen Hornhaut-, Haar- oder Hauttransplantat) c. Schwere Begleiterkrankung wie schwerer Bluthochdruck, bedeutende koronare Herzerkrankung, schlecht kontrollierter Diabetes, unbehandelte Schilddrüsenerkrankung, COPD, schwere Infektionen oder Hämoglobinopathie d. Autoimmun-bedingte Hepatitis oder andere Autoimmunerkrankungen, die durch PegIFN und RBV negativ beeinflusst werden 38. Andere klinische Erkrankung, die nach Meinung des Untersuchers negativ durch die bekannten Wirkungen von PegIFN und RBV beeinflusst werden könnten 39. Befund eines Malignoms innerhalb 5 Jahren vor Screening 40. Eine der folgenden Abnormalitäten a. Plättchenzahl <90,000/mm³ b. Neutrophilenzahl <1,500 cells/mm³ c. Hämoglobin <12g/dL bei Frauen bzw. <13g/dL bei Männern d. Kreatinin >1,5 mg/dL e. ALT und /oder AST > 10xULN f. Serum-Bilirubin > 1,5xULN g. AFP >50ng/mL bei Patienten mit Zirrhose 41. Andere klinische Erkrankung oder klinischer Befund beim Screening, der Anamnese, der körperlichen Untersuchung oder den Labortests, die nach Meinung des Untersuchers nicht mit Studiensicherheit- bzw. Medikation verträglich ist

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		42. Durchführung einer unerlaubten Begleittherapie 43. Alkohol- oder Betäubungsmittelmissbrauch, der nach Meinung des Untersuchers die Sicherheit oder Compliance des Patienten beeinflussen können 44. Aktuelle oder geplante Schwangerschaft der Patientin oder Partnerin, stillende Mütter 45. Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegen TMC435, PegIFNα-2a, RBV oder eine Komponente der Medikation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 71 Zentren in 13 Ländern
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe 1 <u>Woche 1–12:</u> TMC435 150 mg täglich PegIFNα-2a: Pegasys[®] 180 µg einmal wöchentlich als subkutane Injektion RBV: Copegus[®] 1,000-1,200 mg/Tag oral zweimal täglich <u>Woche 13–24:</u> PegIFNα-2a: Pegasys[®] 180 µg einmal wöchentlich als subkutane Injektion RBV: Copegus[®] 1,000-1,200 mg/Tag oral zweimal täglich <u>Woche 25–48:</u> PegIFNα-2a: Pegasys[®] 180 µg einmal wöchentlich als subkutane Injektion RBV: Copegus[®] 1,000-1,200 mg/Tag oral zweimal täglich Gruppe 2 <u>Woche 1–12:</u> Placebo: täglich PegIFNα-2a: Pegasys[®] 180 µg einmal wöchentlich als subkutane Injektion RBV: Copegus[®] 1,000 oder 1,200 mg/Tag oral zweimal täglich <u>Woche 13–48:</u> PegIFNα-2a: Pegasys[®] 180 µg einmal wöchentlich als subkutane Injektion RBV: Copegus[®] 1,000-1,200 mg/Tag oral zweimal täglich
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität	Primäre Zielkriterien Anzahl an Patienten, die bis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Behandlungsende eine nicht nachweisbare HCV RNA (<25 UI/mL) erreichen (SVR12) Sekundäre Zielkriterien Anzahl der Patienten mit • SVR24 • SVR72 • Reduktion der HVC RNA $\geq 2\log_{10}$ • Nicht-feststellbarer HCV RNA zu beliebigem Behandlungszeitpunkt • Viralem Durchbruch • Viralem Relapse • Behandlungsversagen • Stopp der HCV-Therapie aufgrund frühen virologischen Ansprechens
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Änderung des primären Endpunkts von SVR24 zu SVR12, da verschiedene Studien eine starke Korrelation zwischen SVR24 und SVR12 zeigen konnten
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde basierend auf SVR24 Responder, Parametern bestimmt, da zwischen SVR12 und SVR24 eine hohe Korrelation besteht. 125 Patienten in der Kontroll- und 250 Patienten in der TMC435-Gruppe geben 90% Power wenigstens einen Unterschied von 20% zwischen den Behandlungsgruppen nachzuweisen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung mit Hilfe einer computergenerierten Zuweisungssequenz.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	2:1 Randomisierung, Stratifizierung nach Subgenotyp (1a vs. 1b vs. Andere) und <i>IL28B</i> Genotyp
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Randomisierung mit Hilfe einer computergenerierten Zuweisungssequenz.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm	Zentrale Randomisierung mit Hilfe einer computergenerierten Zuweisungssequenz (IVRS)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	d) Ja e) Ja f) Ja Das IWRS/IVRS ordnete einen einmaligen Behandlungscode zu, welcher die Behandlungszuweisung und die entsprechende Studienmedikation vorschrieb. Der Untersucher erhielt den Randomisierungscode nicht. Evaluierung der individuellen HCV-RNA-Levels durch einen externen Monitor, dieser informierte den Prüfarzt, falls eine Anpassung des Behandlungsschemas vorgenommen werden sollte.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Population <u>Intention-to-treat (ITT) Population</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten. Wirksamkeit <u>Primärer Endpunkt:</u> • Vergleich der SVR12 Rate der beiden Gruppen mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Test • Breslow-Day Test auf Homogenität der Odds Ratios • Sensitivitätsanalyse der SVR12-Rate in den beiden Gruppen mittels logistischem Regressionsmodell einschließlich des log₁₀ HCV-RNA-Ausgangswerts <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Folgende Nullhypothesen wurden getestet • Es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem aktiven Behandlungsarm und der Kontrollgruppe • Es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in Hinsicht auf das Gebiet unter der Kurve für die - o Veränderung zwischen Behandlungsbeginn und Woche 60 - o Veränderung des WPAI

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		productivity score o Veränderung der WPAI scores nur auf 6 Fragen basierend Die Nullhypothesen wurden in der Reihenfolge wie oben getestet. Der erste sekundäre Endpunkt sollte nur getestet werden, wenn die Nullhypothese des primären Endpunktes zu einem 5% Signifikanzlevel verworfen wird
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen für die Faktoren • HCV RNA-Levels • Frühes virales Ansprechen Kriterium • Metavir Score • Ethnische Zugehörigkeit • Alter • Stratifikationskriterien
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	TMC435 Placebo a) 264 130 +1(keine Angabe der Gruppe) b) 264 130 c) 264 130
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Placebo: Lost to follow up: N=6 Andere: N=2 Rückzug Patient: N=1 Non-Compliance Patient: N=1 TMC435: Lost to follow up: N=9 Andere: N=1 Rückzug Patient: N=8 Non-Compliance Patient: N=2 Entscheidung des Sponsors : N=1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	18 Januar 2011 – laufend Studienbericht bezieht sich auf den Zeitraum von Studienbeginn bis 26. 10.2012

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie laufend
UE=unerwünschtes Ereignis		

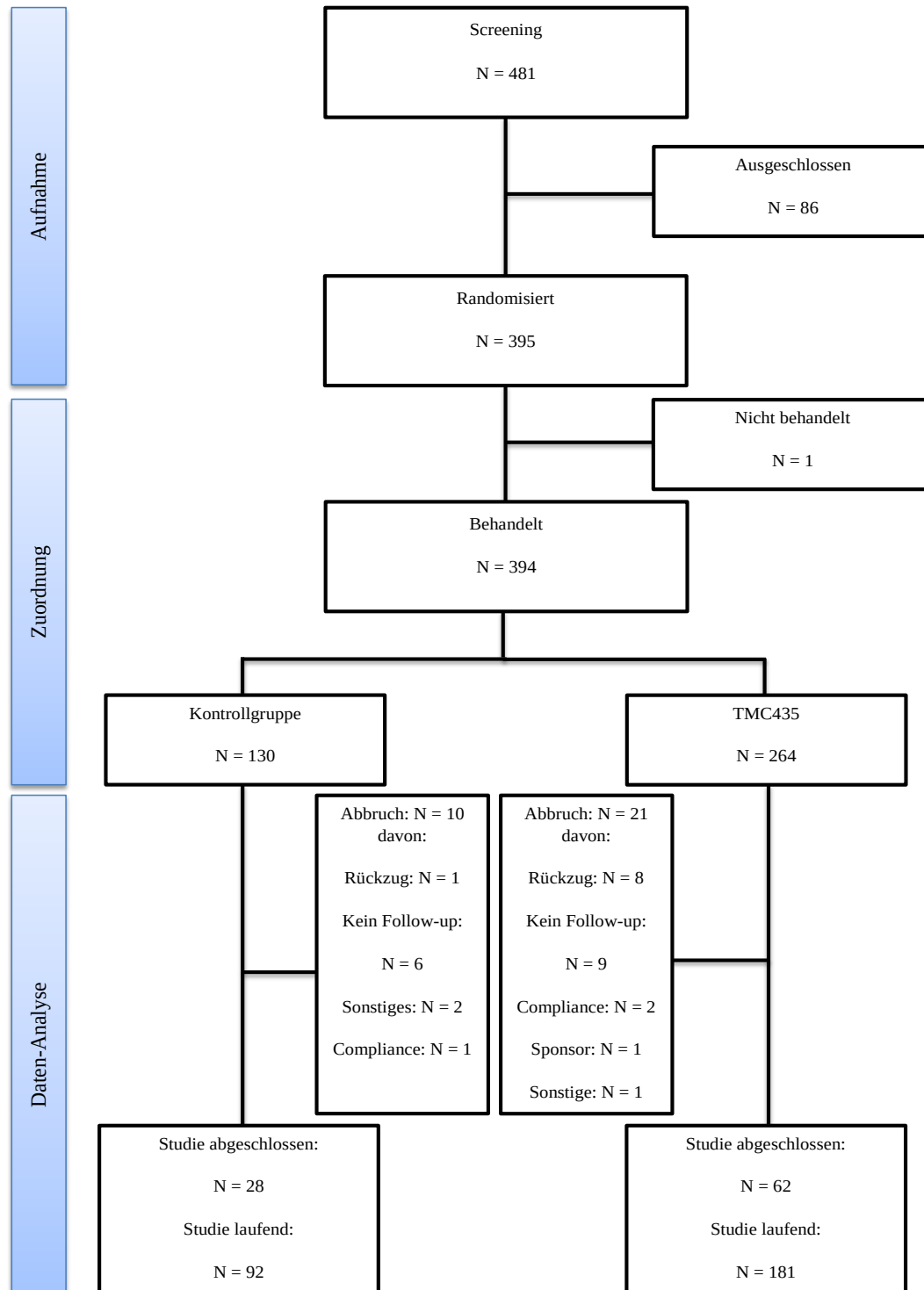


Abbildung 215: Patientenfluss für die Studie QUEST-1

Tabelle 4-193 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie QUEST-2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von TMC435 gegen ein Placebo als Teil einer Behandlung zusammen mit Peginterferon α -2a und Ribavirin oder Peginterferon α -2b und Ribavirin zur Behandlung von Genotyp 1 Hepatitis-Infektionen.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 2:1 (TMC435:Placebo)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 28. Alter ≥ 18 Jahre 29. Leberbiopsie innerhalb der letzten 3 Jahre vor Screening/Behandlungsbeginn mit Befund einer chronischen HCV-Infektion 30. Patienten mit Bindegewebsbrücken (Metavir Score F3) oder Zirrhose (Metavir Score F4) mussten innerhalb der letzten 6 Monaten vor dem Screening ein Ultraschall durchführen, der keine Anzeichen für HCC zeigt 31. HCV Genotyp 1- Infektion 32. Plasma HCV RNA von $>1,0000$ UI/mL beim Screening 33. Keine Vorbehandlung mit zugelassenem oder experimentellen Medikament zur Behandlung von HCV 34. Gebärfähige Patientinnen oder Patienten mit Gebärfähiger Partnerin müssen zustimmen 2 Verhütungsmethoden zu nutzen (eine davon mechanisch) 35. Patient muss imstande und bereit dazu sein, die Voraussetzungen des Protokolls einzuhalten 36. Patienteninformation und Einverständniserklärung <u>Ausschlusskriterien:</u> 46. Befund einer Leberdekomensation 47. Eine Lebererkrankung mit nicht-HCV Ätiologie 48. Infektion mit HCV nicht-Genotyp 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		49. Koinfektion mit HIV Typ 1 oder Typ 2 50. Koinfektion mit Hepatitis B-Virus 51. Gesundheitlicher Zustand, der Medikation mit PegIFNα-2a oder RBV ausschließt 52. Befund eines Malignoms innerhalb von 5 Jahren vor Screening 53. Eine der folgenden Abnormalitäten a. Plättchenzahl <90,000/mm³ b. Neutrophilenzahl <1,500 cells/mm³ c. Hämoglobin <12g/dL bei Frauen bzw. <13g/dL bei Männern d. Kreatinin >1,5 mg/dL e. ALT und /oder AST > 10xULN f. Serum-Bilirubin > 1,5xULN g. AFP >50ng/mL bei Patienten mit Zirrhose 54. Andere klinische Erkrankung oder klinischer Befund beim Screening, der Anamnese, der körperlichen Untersuchung oder den Labortests, die nach Meinung des Untersuchers nicht mit Studiensicherheit- bzw. Medikation verträglich ist 55. Durchführung einer unerlaubten Begleittherapie 56. Alkohol- oder Betäubungsmittelmissbrauch 57. Aktuelle oder geplante Schwangerschaft der Patientin oder Partnerin, stillende Mütter 58. Patient bekam experimentelle Therapie innerhalb der letzten 30 Tage vor dem Screening 59. Bekannte Allergie oder Überempfindlichkeit gegen TMC435, PegIFNα-2a, RBV oder eine Komponente der Studienmedikation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 76 Zentren in 14 Ländern
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe 1 <u>Woche 1 – 12:</u> TMC435 150 mg täglich PegIFNα-2a: Pegasys[®] 180 µg einmal wöchentlich als subkutane Injektion RBV: Copegus[®] 1,000 oder 1,200 mg/Tag oral zweimal täglich Oder: TMC435 150 mg täglich PegIFNα-2a: PegIntron[®] (Fertigspritzen nach

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Gewicht) RBV: Rebetol[®] 800-1,400 mg/Tag oral nach Gewicht <u>Woche 13 – 24:</u> PegIFNα-2a: Pegasys[®] 180 μg einmal wöchentlich als subkutane Injektion RBV: Copegus[®] 1,000 oder 1,200 mg/Tag oral zweimal täglich Oder: PegIFNα-2a: PegIntron[®] (Fertigspritzen nach Gewicht) RBV: Rebetol[®] 800-1,400 mg/Tag oral nach Gewicht <u>Woche 35 – 48b:</u> PegIFNα-2a: Pegasys[®] 180 μg einmal wöchentlich als subkutane Injektion RBV: Copegus[®] 1,000 oder 1,200 mg/Tag oral zweimal täglich Oder: PegIFNα-2a: PegIntron[®] (Fertigspritzen nach Gewicht) RBV: Rebetol[®] 800-1,400 mg/Tag oral nach Gewicht Gruppe 2 <u>Woche 1 – 12:</u> Placebo: täglich PegIFNα-2a: Pegasys[®] 180 μg einmal wöchentlich als subkutane Injektion RBV: Copegus[®] 1,000 oder 1,200 mg/Tag oral zweimal täglich Oder: Placebo: täglich PegIFNα-2a: PegIntron[®] (Fertigspritzen nach Gewicht) RBV: Rebetol[®] 800 oder 1,400 mg/Tag oral nach Gewicht <u>Woche 13 – 48:</u> PegIFNα-2a: Pegasys[®] 180 μg einmal wöchentlich als subkutane Injektion RBV: Copegus[®] 1,000 oder 1,200 mg/Tag oral zweimal täglich Oder: PegIFNα-2a: PegIntron[®] (Fertigspritzen nach Gewicht) RBV: Rebetol[®] 800-1,400 mg/Tag oral nach Gewicht
6	Zielkriterien	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäre Zielkriterium - Anzahl an Patienten, die eine SVR12 erreichen Sekundäre Zielkriterien Anzahl der Patienten mit - SVR24 - SVR72 - Reduktion der HVC RNA $\geq 2\log_{10}$ - Nicht-nachweisbare HCV RNA und/oder HCV-RNA-Level < 25 IU/mL zu allen Zeitpunkten der Behandlung und Follow-up - Viraler Durchbruch - Viraler Relapse - Behandlungsversagen - Stopp der HCV-Therapie aufgrund frühen virologischen Ansprechens
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Ergänzung einer zusätzlichen Nullhypothese für sekundäre Zielkriterien Änderung des primären Endpunkts von SVR24 zu SVR12, da verschiedene Studien eine starke Korrelation zwischen SVR24 und SVR12 zeigen konnten
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde basierend auf SVR24 Responder-Parametern bestimmt, da zwischen SVR12 und SVR24 eine hohe Korrelation besteht. 125 Patienten in der Kontroll- und 250 Patienten in der TMC435-Gruppe geben 90% Power, um wenigstens einen Unterschied von 20% zwischen den Behandlungsgruppen nachzuweisen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	keine Angabe in der Publikation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung mit Hilfe einer computergenerierten Zuweisungssequenz.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	2:1 Randomisierung, Stratifizierung nach Subgenotyp (1a vs. 1b vs. Andere) und <i>IL28B</i> Genotyp
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe,	Zentrale Randomisierung mittels Interactive voice response system (IVRS)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrale Randomisierung mittels IVRS
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	g) Ja h) Ja i) Ja Das IWRS/IVRS ordnete einen einmaligen Behandlungscode zu, welcher die Behandlungszuweisung und die entsprechende Studienmedikation vorschrieb. Der Untersucher erhielt den Randomisierungscode nicht. Evaluierung der individuellen HCV-RNA-Levels durch einen externen Monitor, dieser informierte den Prüfarzt, falls eine Anpassung des Behandlungsschemas vorgenommen werden sollte.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Analyse nach 60 Wochen: Population <u>Intention-to-treat (ITT) Population</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhielten. Wirksamkeit <u>Primärer Endpunkt:</u> - Vergleich der SVR12 Rate der beiden Gruppen mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Test - Breslow-Day Test auf Homogenität der Odds Ratios - Sensitivitätsanalyse der SVR12-Rate in den beiden Gruppen mittels logistischem Regressionsmodell einschließlich Baseline $\log_{10}$ HCV RNA <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Folgende Nullhypothesen wurden getestet - Es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem aktiven Behandlungsarm und der Kontrollgruppe - Es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in Hinsicht auf das

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Gebiet unter der Kurve für die - o Veränderung zwischen Behandlungsbeginn und Woche 60 - o Veränderung des WPAI productivity score - o Veränderung der WPAI scores nur auf 6 Fragen basierend Die Nullhypothesen wurden in der Reihenfolge wie oben getestet. Der erste sekundäre Endpunkt sollte nur getestet werden, wenn die Nullhypothese des primären Endpunktes zu einem 5% Signifikanzlevel verworfen wird Finale Analyse nach 72 Wochen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen für die Faktoren • HCV RNA-Levels • Frühes virales Ansprechen Kriterium • Stratifikationskriterien
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	TMC435 Placebo a) 257 134 +2(keine Angabe der Gruppe) b) 257 134 c) 257 134
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Placebo: -Lost to follow-up (N = 6) - Investigational trial (N = 5) - Rückzug Patient (N = 5) - Non-Compliance Patient (N = 1) TMC35: - Rückzug Patient (N = 6) - Lost to follow-up (N = 4) - AE (N = 2)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	18 Januar 2011 – laufend Studienbericht bezieht sich auf den Zeitraum von Studienbeginn bis 22. 10.2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie laufend
UE=unerwünschtes Ereignis		

s

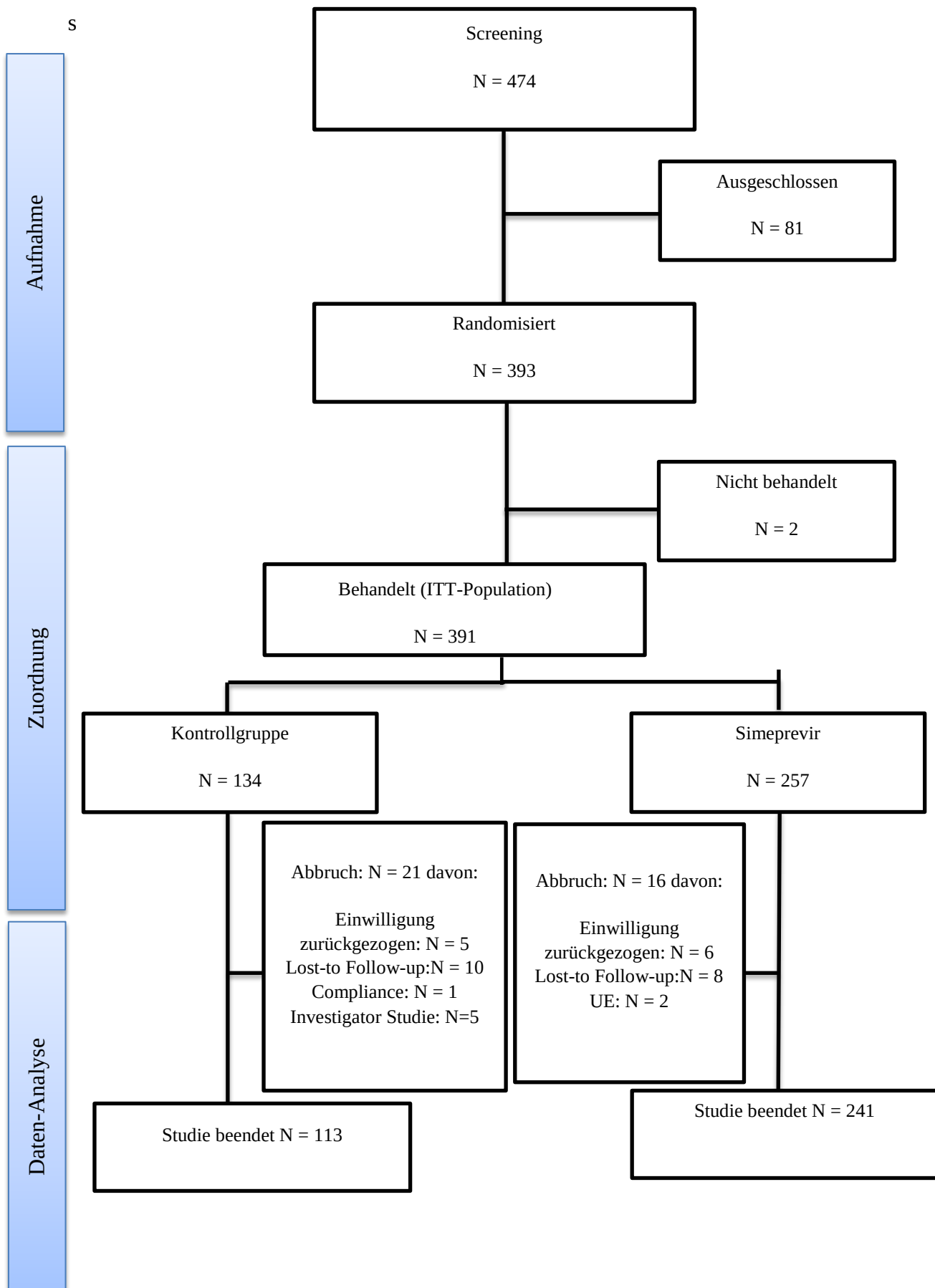


Abbildung 216: Patientenfluss für die Studie QUEST-2

Tabelle 4-194 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ATTAIN

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von TMC435 (Simeprevir) gegen Telaprevir jeweils in Kombination mit Peginterferon alfa 2a und Ribavirin zur Behandlung von Patienten mit einer chronischen Hepatitis-C Infektion vom Genotyp 1, die auf eine Vortherapie mit Peginterferon-alfa und Ribavirin nicht (Null-Responder) oder teilweise (partielle Responder) angesprochen haben.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich hierbei um eine multizentrische, randomisierte, aktivkontrollierte, doppelblinde und doppel-dummy Phase-III-Studie. Die Studie besitzt 2 Behandlungsarme (Zuteilungsverhältnis 1:1).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Männer und Frauen mit einem Alter von mindestens 18 Jahren 2. Alle Patienten müssen innerhalb 3 Jahre vor Screening (oder während dem Screening) eine Leberbiopsie gehabt haben, die das Vorliegen einer chronischen Hepatitis C Infektion bestätigt a. Liegt lediglich eine Entzündung vor, muss der Labor-Nachweis einer chronischen Hepatitis C erfolgen (z. B. durch Messung der Anti-HCV Antikörper oder HCV-RNA mindestens 6 Monate vor Baseline) b. Wurde mehr als 3 Jahre vor Screening eine Zirrhose nachgewiesen (Metavir Score F4) braucht keine neue Biopsie gemacht werden c. Für Patienten mit Blutgerinnungsstörungen (Hämophilie, signifikante Koagulopathie und Behandlung mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Antikoagulanzen) ist aufgrund des erhöhten Risikos keine Biopsie notwendig. Für diese Patienten sollen nicht-invasive Methoden (z. B. FibroScan oder FibroTest) zur Bestimmung des Erkrankungsstadiums verwendet werden. 3. Genotyp 1 HCV-Infektion 4. Plasma HCV RNA von > 10,000 IU/mL bei Screening 5. Mindestens eine dokumentierte Vorbehandlung mit Peginterferon alfa-2a oder 2b in Kombination mit Ribavirin mit einer Mindest-Dauer von 12 zusammenhängenden Wochen (Null-Responder) bzw. 20 Wochen (partielle Responder), die nicht wegen Unverträglichkeit abgebrochen wurde. 6. Die Patienten müssen die definierten Kriterien für Null-Responder (Abfall der HCV-RNA um weniger als 2 log₁₀-Stufen bis Woche 12 und nachweisbare HCV RNA bei der letzten Messung unter Behandlung) bzw. für partielle Responder (Abfall der HCV-RNA um mehr als 2 log₁₀-Stufen bis Woche 12 aber Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut bei der letzten Messung unter Behandlung [nicht früher als am Ende der Woche 20]) erfüllen 7. Patientinnen im gebärfähigen Alter oder Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen zustimmen mindestens 2 Wochen vor Studientag 1 bis 6 Monate nach der letzten Dosis von Peginterferon alfa-2a und Ribavirin zwei effektive Verhütungsmethoden zu verwenden. Alternativ können die Patienten auch nicht heterosexuell aktiv sein, muss eine Vasektomie des Patienten oder Partners durchgeführt worden sein bzw. die Patientin (oder Partnerin) darf nicht im gebärfähigen Alter sein. 8. Patient will und kann die Auflagen des Protokolls erfüllen 9. Patient unterschreibt die Einwilligungserklärung freiwillig <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Vorliegen einer dekomponierten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Lebererkrankung (Aszites, blutende Varizen oder hepatische Enzephalopathie, Albumin Plasmakonzentration <3,5g/dL, Prothrombinzeit >1,5) 2. Vorliegen einer Lebererkrankung ohne HCV-Ursprung (z B. akute Hepatitis, mit Drogen oder Alkohol verbundene Lebererkrankung, autoimmune Hepatitis, Hämochromatose, Morbus Wilson, alfa-1 Antitrypsin Mangel, primäre biliäre Zirrhose) 3. Vorliegen eines hepatozellulären Karzinoms. Patienten mit Bindegewebsbrücken oder Zirrhose müssen 2 Monate vor oder während dem Screening einen Ultraschall (oder CT oder MRI) machen. 4. Infektion oder Koinfektion mit HCV eines anderen Genotyps als Genotyp 1 5. Koinfektion mit HIV-1 oder HIV-2 (positiver HIV-1 oder HIV-2 Antikörpertest bei Screening) 6. Koinfektion mit Hepatitis B Virus (HBsAG positiv) 7. Vorliegen einer Erkrankung, die eine Kontraindikation für Peginterferon alfa-2a oder Ribavirin darstellt: a. Unkontrollierte depressive Erkrankung b. Organtransplantation (außer Hornhaut-, Haar- oder Hauttransplantation) c. Schwere begleitende Erkrankung wie beispielsweise schwerer Bluthochdruck, koronare Herzerkrankung, schlecht kontrollierte endokrine Störungen (z. B. Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankung), chronisch obstruktive Lungenerkrankung, schwere Infektionen (bakteriell, viral, pilzartig) oder Hämoglobinopathien d. Autoimmune Hepatitis oder autoimmune Zustände, die durch Peginterferon alfa oder Ribavirin verstärkt werden. 8. Das Vorliegen anderer klinisch signifikanter Erkrankungen, die durch Peginterferon alfa oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ribavirin verstärkt werden (Prüfarzt-Entscheidung) 9. Vorliegen maligner Erkrankungen innerhalb 5 Jahre vor dem Screening (Ausnahme: Basal- und Plattenepithelkarzinome der Haut oder Karzinome an der Gebärmutter oder Anus oder maligne Erkrankungen, die laut Prüfarzt geheilt sind mit geringem Risiko eines Relapse). 10. Einer der folgenden Laborbefunde vorliegt: a. Blutplättchen <90.000/mm³ b. Absolute Neutrophilen-Zahl <1500 Zellen/mm³ c. Hämoglobin <12 g/dL für Frauen und <13 g/dL für Männer d. Serum Kreatinin >1,5 mg/dL e. ALT und/oder AST >10 vom oberen Limit des Normalbereichs f. Serum Bilirubin (total) >1,5xULN g. Alfa-Fetoprotein > 50 ng/mL 11. Jede andere Erkrankung, die im Screening entdeckt wird und laut Prüfarzt die Sicherheit des Patienten gefährden würde oder den Studienabschluss beeinflussen könnten. 12. Vorbehandlung mit anderen Arzneimitteln, die zur Behandlung von HCV-Zugelassen sind außer Peginterferon alfa und Ribavirin. 13. Die Verwendung anderer unerlaubter Begleitmedikamente 14. Aktueller oder vergangener Missbrauch von Alkohol und/oder Narkosemitteln die laut Prüfarzt die Sicherheit der Patienten oder die Compliance der Studienteilnahme gefährden würden 15. Geplante oder aktuelle Schwangerschaft der Patientin oder Partnerin eines Patienten, stillende Patientin 16. Einnahme eines anderen experimentellen Medikamentes (einschließlich Impfstoffe) oder experimentellen Medizinproduktes innerhalb 30 Tage vor Screening.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		17. Vorliegen einer bekannten Allergie, Überempfindlichkeit oder Unverträglichkeit gegen eine Komponente der Studienmedikation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, durchgeführt an 169 Zentren in 24 Ländern
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Behandlungsarm 1:</u> Simeprevir (150 mg q.d.) + Placebo (für Telaprevir, dreimal täglich im Abstand von 7-9 Stunden) + Peginterferon alfa-2a + Ribavirin für 12 Wochen. Anschließend Peginterferon-alfa-2a + Ribavirin bis Woche 48. <u>Behandlungsarm 2:</u> Telaprevir 750 mg (dreimal täglich im Abstand von 7-9 Stunden) + Placebo (für Simeprevir, q.d.) + Peginterferon alfa-2a + Ribavirin für 12 Wochen. Anschließend Peginterferon-alfa-2a + Ribavirin bis Woche 48.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäre Hypothese:</u> Bestimmung der Nicht-Unterlegenheit von Simeprevir versus Telaprevir (beides in Kombination mit Peginterferon-alfa-2a und Ribavirin) um weniger als 12% im Hinblick auf die Anzahl der Patienten mit einem dauerhaften virologischen Ansprechen (sustained virologic response, SVR) 24 Wochen nach Therapieende. <u>Primärer Endpunkt:</u> - Anzahl der Patienten mit einer SVR24 d.h. Patienten mit nicht nachweisbarer HCV RNA < 25IU/mL <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Vergleich der Anzahl der Patienten mit einer SVR12 in den beiden Behandlungsarmen - Virologisches Ansprechen während der Behandlung mit Simeprevir bzw. Telaprevir (beides in Kombination mit Peginterferon-alfa-2a und Ribavirin) zu allen Zeitpunkten aber besonders an Woche 4, 12, 24, 36, 48. - Anzahl der Patienten mit virologischen Versagens in den einzelnen Behandlungsarmen - Anzahl der Patienten mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		virologischen Durchbruchs in den einzelnen Behandlungsarmen - Anzahl der Patienten mit virologischen Relapse in den einzelnen Behandlungsarmen <u>Sicherheitsendpunkte:</u> - Unerwünschte Ereignisse - Klinische Labordaten - Elektrokardiogramm - Körperliche Vitalwerte - Fatigue - Depressionen - Kutane Reaktionen und Juckreiz
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde basierend auf Telaprevir-Daten aus den Studien PROVE313 und REALIZE16, die vorbehandelte Patienten mit chronischer Hepatitis C Infektion vom Genotyp 1 einschlossen, kalkuliert. Mit einer Power von 90% und einer nicht-Unterlegenheitsgrenze von 12% ergibt sich eine Patientenzahl von 744 (374 pro Behandlungsarm). Diese Fallzahl ist ausreichend um die Nicht-Unterlegenheit von Simeprevir gegen Telaprevir zu zeigen und zwar im Hinblick auf die Anzahl der Patienten mit einer SVR24.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht notwendig
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interactive web response system (IWRS) und interactive voice response system (IVRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	1:1 Randomisierung, Blockrandomisierung, Stratifizierung nach Subgenotyp (1a, 1b und andere) und das vorherige Ansprechen auf Peginterferon alfa und Ribavirin (Null-Responder oder partielle Responder)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrales Randomisierungssystem mit IVRS/IWRS
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrales Randomisierungssystem mit IVRS/IWRS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Ja b) Ja c) Ja Eine vorzeitige Entblindung war nur notfallmäßig möglich. In diesem Fall konnte das IVRS/IWRS kontaktiert werden und der Prüfartz soll den Sponsor informieren. Es gab ein unabhängiges Data Monitoring Committee (DMC), die Zugang zu unverblindeten Daten hatten
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Population:</u> Intention-to-treat (ITT) Population relevant für alle Analysen d.h. alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Lediglich für den primären Endpunkt wird die Analyse auch mit der on-protocol (PP) Population (d.h. alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und gleichzeitig keine großen Protokollverletzungen hatten) durchgeführt um die Robustheit der Ergebnisse zu zeigen. <u>Wirksamkeit:</u> <u>Primäranalyse:</u> Verwendung eines 95% Konfidenzintervalls im Hinblick auf den Vergleich der Anzahl der Patienten mit SVR24 mittels eines logistischen Regressionsmodells einschließlich des HCV RNA-Ausgangswerts und der Stratifikationsfaktoren. Wenn die untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls größer als -12% ist, kann daraus die Nicht-Unterlegenheit von Simeprevir gegenüber Telaprevir geschlossen werden. <u>Analyse für sekundäre Endpunkte:</u> Für alle Response-Parameter wurde ein 95% Konfidenzintervall um die beobachtete Responderrate und die Unterschiede zwischen den Responderraten konstruiert. Hier wird dasselbe logistische Regressionsmodell verwendet wie für den primären Endpunkt. Die Zeit bis zum Erreichen eines nicht-nachweisbaren HCV RNA Levels wird mittels Kaplan-Meier Plots dargestellt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Vergleich (Simeprevir vs. Telaprevir) der area under the curve (AUC) für die insgesamt Arbeitsproduktivität vom Ausgangswert bis zu Woche 72 erfolgt mittels stückweisen-linearen Mixed-Effect-Model.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen für: • HCV RNA Ausgangswert • Kriterien für das frühe virologische Ansprechen Und Baseline Charakteristika wie z.B.: • Vorheriges Ansprechen auf die Behandlung (Null-Responder, partielle Responder) • HCV Genotyp (1a, 1b, andere) • Vorbestehender NS3 Polymorphismus • Genetische Faktoren (z. B. IL28B) • Metavir Score • Rasse • Alter
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a.) 385 versus 386 (Simeprevir vs Telaprevir) b.) 385 versus 386 b.) 379 versus 384
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Start: 28. Februar 2012 Cut off Datum (60 Wochen): 11. Februar 2014
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie ist noch nicht beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

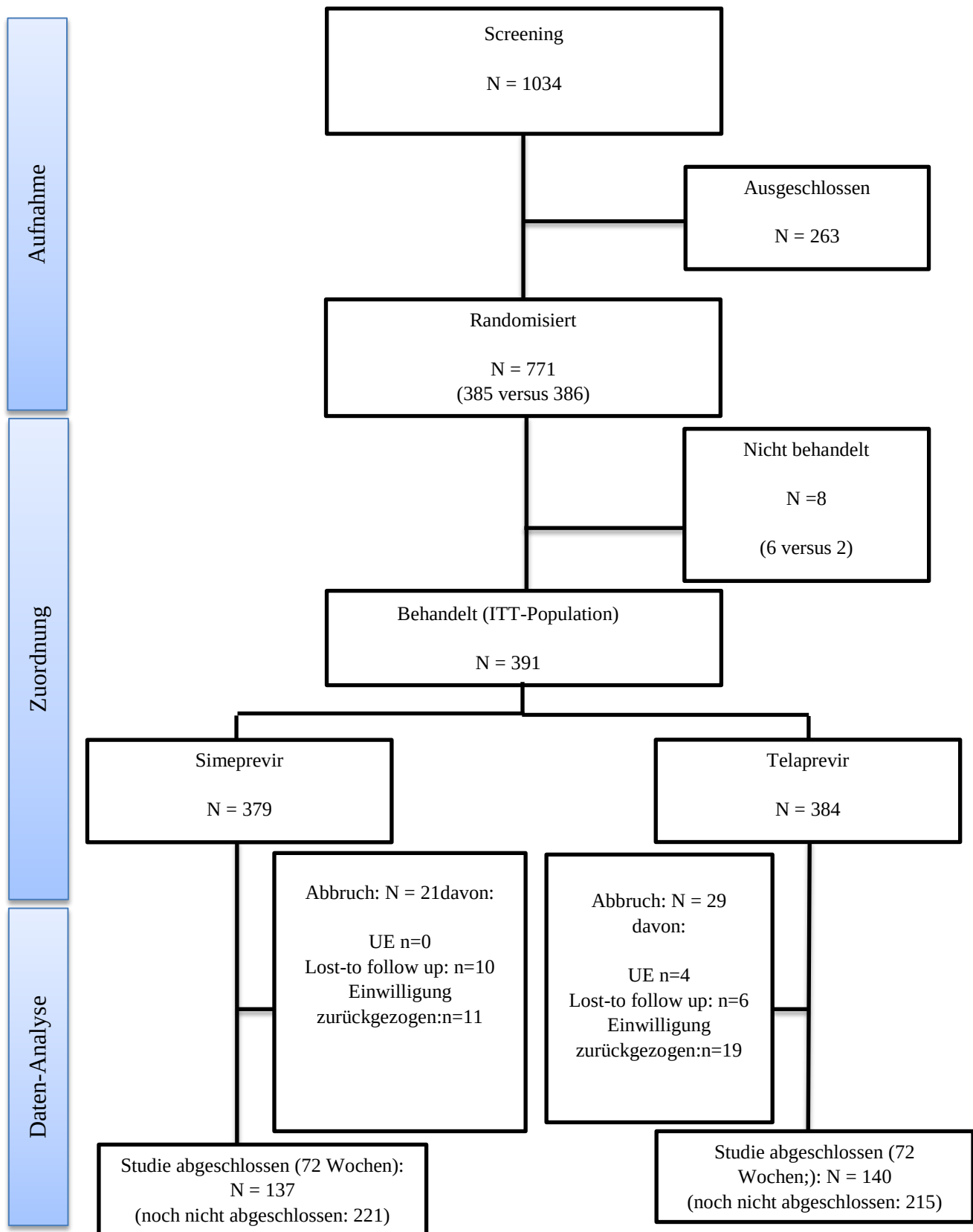


Abbildung 217: Patientenfluss für die Studie ATTAIN

Tabelle 4-195: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TMC435-TiDP16-C212

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Evaluation der Effektivität, Sicherheit und Verträglichkeit von Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa 2a und Ribavirin zur Behandlung chronischer Hepatitis-C-Infektionen vom Genotyp 1 bei Patienten mit HIV-1-Koinfektion.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich hierbei um eine offene Phase-III-Studie mit nur einem Behandlungsarm.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Männer und Frauen zwischen einschließlich 18 und 70 Jahren. 2. Vorliegen einer chronischen HVC-Infektion, bestätigt durch eine Leberbiopsie, durchgeführt innerhalb der letzten 3 Jahre vor dem Screening, bzw. bei Nichtvorhandensein muss eine Leberbiopsie zwischen Screening- und Baselinevisite durchgeführt werden. • Eine Biopsie ist nicht erforderlich bei Vorliegen einer Erkrankung die eine Kontraindikation zu einer Leberbiopsie darstellt. In solchen Fällen muss eine nichtinvasive Methode zur Feststellung des Stadiums der Lebererkrankung verwendet werden. • Wenn eine durchgeführte Biopsie länger als 2 Jahre (aber nicht länger als 3 Jahre) zurückliegt, dann muss das Stadiums der Lebererkrankung durch eine nichtinvasive Methode bestätigt werden. • Bei durch die Biopsie festgestellter Inflammation jedoch fehlender Bestätigung der Chronizität sind Labornachweise bezüglich der Chronizität erforderlich, d. h. durch HCV-Antikörper oder HCV-RNA während der 6 Monate vor der Baselinevisite.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Bei einer durch eine Biopsie bestätigten Zirrhose, auch wenn diese mehr als 3 Jahre zurückliegt, ist keine erneute Bewertung notwendig. 3. Bei Patienten mit einer Zirrhose oder einer bridging Fibrosis, sowie bei Patienten, bei denen innerhalb der letzten 2 Jahre keine Leberbiopsie durchgeführt wurde, ist innerhalb der 2 Monate vor dem Screening oder während des Screening eine Ultraschalluntersuchung ohne verdächtige Hinweise auf ein Leberzellkarzinom erforderlich. 4. HCV-Infektion vom Genotyp 1 (beim Screening bestätigt). 5. Plasma HCV-RNA >10.000 IU/mL beim Screening. 6. Für mit HCV-Medikamenten vorbehandelte Patienten gilt: • Non-Responder: Patienten, die mindestens einen 12 aufeinanderfolgende Wochen andauernden (Nullresponder) oder mindestens einen 20 aufeinanderfolgende Wochen andauernden (Teilresponder) Behandlungszyklus mit Peginterferon alfa 2a oder Peginterferon alfa 2b in Kombination mit Ribavirin durchlaufen haben. Nullresponder müssen dabei in Woche 12 eine Reduktion der HCV-RNA < 2 log₁₀ IU/mL relative zur Baseline erreicht haben, sowie Nachweisbarkeit der HCV-RNA bei der letzten Messung während der Behandlung; Teilresponder müssen in Woche 12 eine Reduktion der HCV-RNA ≥ 2 log₁₀ IU/mL relative zur Baseline erreicht haben, sowie Nachweisbarkeit der HCV-RNA bei der letzten Messung während der Behandlung (allerdings nicht vor Ende Woche 20). • Relapser: Patienten, die mindestens 24 Wochen lang eine Behandlung auf Basis von Peginterferon alfa/ Ribavirin erhalten haben, bei denen bei der letzten Messung während der Behandlung die HCV-RNA nicht nachweisbar war oder bei denen innerhalb der zwei Monate nach

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		dem tatsächlichen Ende der Studie die HVC-RNA nicht nachweisbar war, bei denen innerhalb 1 Jahres nach der letzten Medikationseinnahme HCV-RNA wieder nachweisbar war • Eine vorhergegangene Behandlung mit Peginterferon alfa/ Ribavirin darf nicht wegen Unverträglichkeit unterbrochen worden sein. 7. Mindestens während der 6 Monate vor dem Screening belegte HIV-1-Infektion. 8. Für Patienten, die eine hochaktive antiretrovirale Therapie (definiert als ≥ 3 antiretrovirale Mittel) erhalten, gilt: • Die antiretrovirale Behandlung muss für eine Dauer von mindestens 4 aufeinander folgenden Wochen vor dem Screening unverändert geblieben sein. • HIV-RNA im Plasma < 50 Kopien/mL (für eine Dauer von mindestens 24 aufeinander folgenden Wochen vor dem Screening) • CD4+ Zellenzahl > 300 Zellen/μL beim Screening 9. Für Patienten die keine hochaktive antiretrovirale Therapie erhalten gilt: • HIV-RNA im Plasma < 100.000 Kopien/mL beim Screening • CD4+ Zellenzahl > 500 Zellen/μL beim Screening • Es muss nach Einschätzung des Prüfarztes unwahrscheinlich sein, dass innerhalb der nächsten 12 Monate antiretrovirale Behandlung benötigt wird. 10. Patientinnen im gebärfähigen Alter oder Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen zustimmen mindestens 2 Wochen vor Studientag 1 bis 6 Monate nach der letzten Dosis von Peginterferon alfa-2a und Ribavirin zwei effektive Verhütungsmethoden zu verwenden. Alternativ können die Patienten auch nicht heterosexuell aktiv sein, muss eine Vasektomie des Patienten oder Partners durchgeführt worden sein bzw. die Patientin (oder Partnerin)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		darf nicht im gebärfähigen Alter sein. 11. Patient will und kann die Auflagen des Protokolls erfüllen 12. Patient unterschreibt die Einwilligungserklärung freiwillig <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Anzeichen einer dekomponierten Lebererkrankung (aktuell oder in der Vergangenheit Anzeichen von Aszites, blutenden Varizen oder hepatischer Enzephalopathie, Albumin Plasmakonzentration <3,3g/dL, Prothrombinzeit >1,5) 2. Vorliegen einer Lebererkrankung ohne HCV-Ursprung (z B. akute Hepatitis, mit Drogen oder Alkohol verbundene Lebererkrankung, autoimmune Hepatitis, Hämochromatose, Morbus Wilson, alfa-1 Antitrypsin Mangel, primäre biliäre Zirrhose) 3. Infektion oder Koinfektion mit HCV eines anderen Genotyps als Genotyp 1 4. Koinfektion mit Hepatitis B Virus (HBsAG positiv) 5. Vorliegen einer Erkrankung, die eine Kontraindikation für Peginterferon alfa-2a oder Ribavirin darstellt: • Unkontrollierte depressive Erkrankung • Organtransplantation (außer Hornhaut-, Haar- oder Hauttransplantation) • Schwere begleitende Erkrankung wie beispielsweise schwerer Bluthochdruck, koronare Herzerkrankung, schlecht kontrollierte endokrine Störungen (z. B. Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankung), chronisch obstruktive Lungenerkrankung, schwere Infektionen (bakteriell, viral, pilzartig) oder Hämoglobinopathien • Autoimmune Hepatitis oder autoimmune Zustände, die durch Peginterferon alfa oder Ribavirin verstärkt werden. 6. Vorliegen anderer klinisch signifikanter Erkrankungen, die durch Peginterferon alfa oder Ribavirin verstärkt werden (Prüfarzt-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Entscheidung) 7. Primäre (akute) HIV-1 Infektion 8. HIV-2 Infektion 9. Veränderung des antiretroviralen Behandlungsplans des Patienten innerhalb der letzten 4 Wochen vor Beginn des Screenings 10. Vorliegen aktuell aktiven AIDS-Erkrankung (Kategorie C nach dem Klassifikationssystem für HIV Infektionen des Centres for Disease Control [CDC] von 1993) mit den folgenden Ausnahmen: • Stabiles kutanes Kaposi-Sarkom (orale Wunden, aber keine pulmonale oder gastrointestinale Verwicklung), welches wahrscheinlich keine systematische Behandlung während der Studiendauer erfordern wird • Wasting-Syndrome aufgrund der HIV Infektion 11. Auftreten klinisch relevanter opportunistischer Infektionen innerhalb des letzten Jahres vor Studienbeginn (mit Ausnahme oraler Candidose) 12. Lebenserwartung nach Beurteilung des Prüferarztes geringer als 12 Monate 13. Vorliegen einer der folgenden Befunde: a. Blutplättchen <90,000/mm³ b. Absolute Neutrophilen-Zahl <1500 Zellen/mm³ c. Hämoglobin <11 g/dL für Frauen und <12 g/dL für Männer d. Serum Kreatinin >1,5 mg/dL e. ALT und/oder AST >10 vom oberen Limit des Normalbereichs f. Serum Bilirubin (total) >1,5 ULN g. Alfa-Fetoprotein > 50 ng/mL h. ANA Titer >1:160 i. TSH - < oberes Limit des Normalbereichs oder > 1,5 ULN - ≥1 und ≤1,5 ULN, wenn T4 (freies Thyroxin) und T3 (Trijodthyronin) außerhalb des Normalbereichs liegen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		14. Alle anderen Erkrankungen oder klinisch signifikanten Befunde, die im Rahmen der Anamnese, der körperlichen Untersuchung, bei Labortests oder EKG-Messungen entdeckt werden und die nach Ansicht des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten gefährden würden oder dessen Teilnahme und Abschluss an der Studie beeinflussen könnten. 15. Verwendung anderer unerlaubter Begleitmedikamente 16. Aktueller oder vergangener Missbrauch von Alkohol und/oder Narkosemitteln die laut Prüfarzt die Sicherheit der Patienten oder die Compliance der Studienteilnahme gefährden würden 17. Geplante oder aktuelle Schwangerschaft der Patientin oder Partnerin eines Patienten, sowie stillende Patientin/Partnerin während der Studie oder innerhalb von 6 Monaten nach letzter Gabe der Studienmedikation. 18. Einnahme eines anderen experimentellen Medikamentes (einschließlich Impfstoffe) oder experimentellen Medizinproduktes innerhalb 30 Tage vor dem Screening. 19. Vorliegen einer bekannten Allergie, Überempfindlichkeit oder Unverträglichkeit gegen eine Komponente der Studienmedikation 20. Vorbehandlung mit anderen Arzneimitteln außer Peginterferon alfa und Ribavirin, die zur Behandlung von HCV zugelassen sind (einschließlich Impfstoffe)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, durchgeführt an 39 Zentren in 7 Ländern in Europa und Nordamerika
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Anmerkung: Die Studienpopulation wird kategorisiert nach vorherigem Ansprechen auf eine Behandlung mit Peginterferon alfa /Ribavirin: • <u>behandlungsnaive Patienten</u>: Patienten, die bisher keine HCV Behandlung erhalten haben (sowohl zugelassen als auch experimentell) • <u>Relapser</u>: Patienten, die mindestens 24 Wochen lang eine Behandlung auf Basis von Peginterferon alfa/ Ribavirin erhalten haben und die innerhalb von 1 Jahr einen Relapse

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		hatten • <u>Non-Responder</u>: Patienten, die auf mindestens einen Behandlungszyklus auf Basis von Peginterferon alfa/ Ribavirin nicht angesprochen haben. Dabei sollten Patienten mindestens einen 12 aufeinanderfolgende Wochen andauernden (Nullresponder) oder mindestens einen 20 aufeinander folgende Wochen andauernden (Teilresponder) Behandlungszyklus durchlaufen haben. <u>Behandlung:</u> Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa 2a + Ribavirin bis Woche 12 Danach Peginterferon alfa 2a + Ribavirin (ohne Simeprevir) für Non-Responder sowie Patienten mit Zirrhose bis Woche 48 und für therapienaive Patienten sowie Relapser entweder bis Woche 24 oder 48, je nach Erfüllung des Kriteriums für frühes virologisches Ansprechen (nachweisbare oder nichtnachweisbare HCV-RNA < 25 IU/mL in Woche 4 und nichtnachweisbare HCV-RNA < 25 IU/mL in Woche 12) <u>Dosierung:</u> • Simeprevir oral 150 mg q.d. • PegIFNα-2a s.c. 180 µg einmal wöchentlich • RBV oral 1000 oder 1200 mg/Tag b.i.d. (je nach Körpergewicht, <75 oder $\geq$ 75 kg)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium: Anteils der Patienten, die SVR12 erreichen (d.h. nachweisbare HCV-RNA < 25 IU/mL am tatsächlichen Ende der Behandlung und nachweisbare oder nichtnachweisbare HCV-RNA < 25 IU/mL 12 Wochen nach dem geplanten Ende der Studie). Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit. <u>Zielkriterien zur Sicherheit und Verträglichkeit:</u> • Unerwünschte Ereignisse, • Vitalparameter und körperliche Befunde

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• klinische Labordaten Sekundäre Zielkriterien: <u>HCV Zielkriterien:</u> • SVR24 • Nichtnachweisbare HCV-RNA (< 25 IU/mL) und/oder HCV-RNA < 25 IU/mL zu verschiedenen Zeitpunkten während der Studie, insbesondere in Wochen 4, 12, 24, 36 und 48. • Behandlungsversagen • Viraler Durchbruch • Viraler Relapse • Normalisierte ALT-Werte am Ende der Behandlung und zu den SVR Bewertungszeitpunkten. <u>HIV Zielkriterien:</u> • Anteil der Patienten mit Viruslast < 50 HIV-RNA Kopien/mL, < 200 HIV-RNA Kopien/μL und < 400 HIV-RNA Kopien/μL zu verschiedenen Zeitpunkten separat für Patienten, die hochaktive antiretrovirale Behandlung erhalten. • Anteil der Patienten mit virologischem Versagen, für Patienten, die hochaktive antiretrovirale Behandlung erhalten (2 Kategorien für virologisches Versagen sind definiert: Viruslast ≥ 50 HIV RNA Kopien/mL und Viruslast ≥ 200 HIV RNA Kopien/mL, jeweils nach vorheriger Viruslast von < 50 HIV RNA Kopien/mL). • Mittlere Änderung der log10 HIV-Viruslast von der Baseline zu allen Zeitpunkten • Mittlere Änderung der CD4+ Zellenzahl (absolut und %) von Baseline zu allen Zeitpunkten
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurde entschieden formale Hypothesentests durchzuführen um Schlussfolgerungen bezüglich der Effektivität von Simeprevir mittels Vergleich zu historischen Daten zu untermauern.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Geplante Fallzahl: 100 Patienten (ohne spezifische Begründung, da Planung formaler Hypothesentests und die Berechnung der Power erst nach Abschluss der Rekrutierung erfolgte).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Zwischenanalyse wurde gemäß Protokoll zur evtl. Unterstützung des Zulassungsantrags durchgeführt, als alle Patienten bereits mindestens 24 Wochen an der Studie teilnahmen (oder vorzeitig ausgeschieden waren).
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend
11	Verblindung	Nicht zutreffend
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Nein c) Nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Population Intention-to-treat (ITT) Population relevant für alle Analysen d.h. alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Für den primären Endpunkt wurde die Analyse zusätzlich mit der per-protocol (PP) Population durchgeführt. Primäranalyse: <u>Effektivität</u> Verwendung eines z-Tests für eine Stichprobe mit 5% Signifikanzniveau zum Vergleich des Anteils der Patienten mit SVR in der Studie mit den historischen Referenzwerten von Patienten, die nur mit Peginterferon alfa/ Ribavirin behandelt wurden. Diese Analyse wurde gemäß Protokoll nur für behandlungsnaive Patienten und Nullresponder jeweils separat durchgeführt (aufgrund zu geringer Fallzahlen in den

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		anderen Subgruppen). <u>Sicherheit und Verträglichkeit:</u> Zusammenfassungen und Listings von unerwünschten Ereignissen, abnormalen Untersuchungs- und Laborbefunden und Vitalparametern außerhalb des Normalbereichs wurden erstellt. Analyse für sekundäre Endpunkte - Für alle binären Responder-Parameter wurde ein 95% Konfidenzintervall um die beobachtete Responderrate berechnet - Die Zeit bis zum Erreichen eines nicht-feststellbarem Plasma HCV-RNA wurde mit Kaplan-Meier-Plots geschätzt - Um die Veränderungen der log10 Viruslasten von der Baseline zu beschreiben wurden deskriptive Statistiken und Plots verwendet
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden durchgeführt für Subgruppen basierend auf ausgewählten demographischen und Baseline Charakteristika wie z.B.: - Ansprechen auf eine vorherige Behandlung (Null-Responder, partielle Responder, Relapser, behandlungsnaive Patienten) - HCV Genotyp - Hochaktive antiretrovirale Behandlung - Baseline Q80K Polymorphismus - Genetische Faktoren (IL28B) - Rasse - Alter - Geschlecht - Region - BMI Zusätzlich durchgeführt wurden für behandlungsnaive Patienten und Relapser Subgruppenanalysen für Subgruppen basierend auf der Erfüllung des Kriteriums für frühes Ansprechen (nachweisbare oder nichtnachweisbare HCV-RNA < 25 IU/mL in Woche 4 und nachweisbare HCV-RNA < 25 IU/mL in Woche 12)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 107 eingeschlossen b) 106 wie geplant behandelt c) 106 analysiert
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie:</u> Lost to Follow-up: N = 4 Unerwünschtes Ereignis: N=1 Entscheidung des Sponsors: N=1 Rückzug durch Patient: N = 1 Andere: N=1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	20. September 2011 bis 28. August 2013
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endete regulär
a: nach CONSORT 2010.		

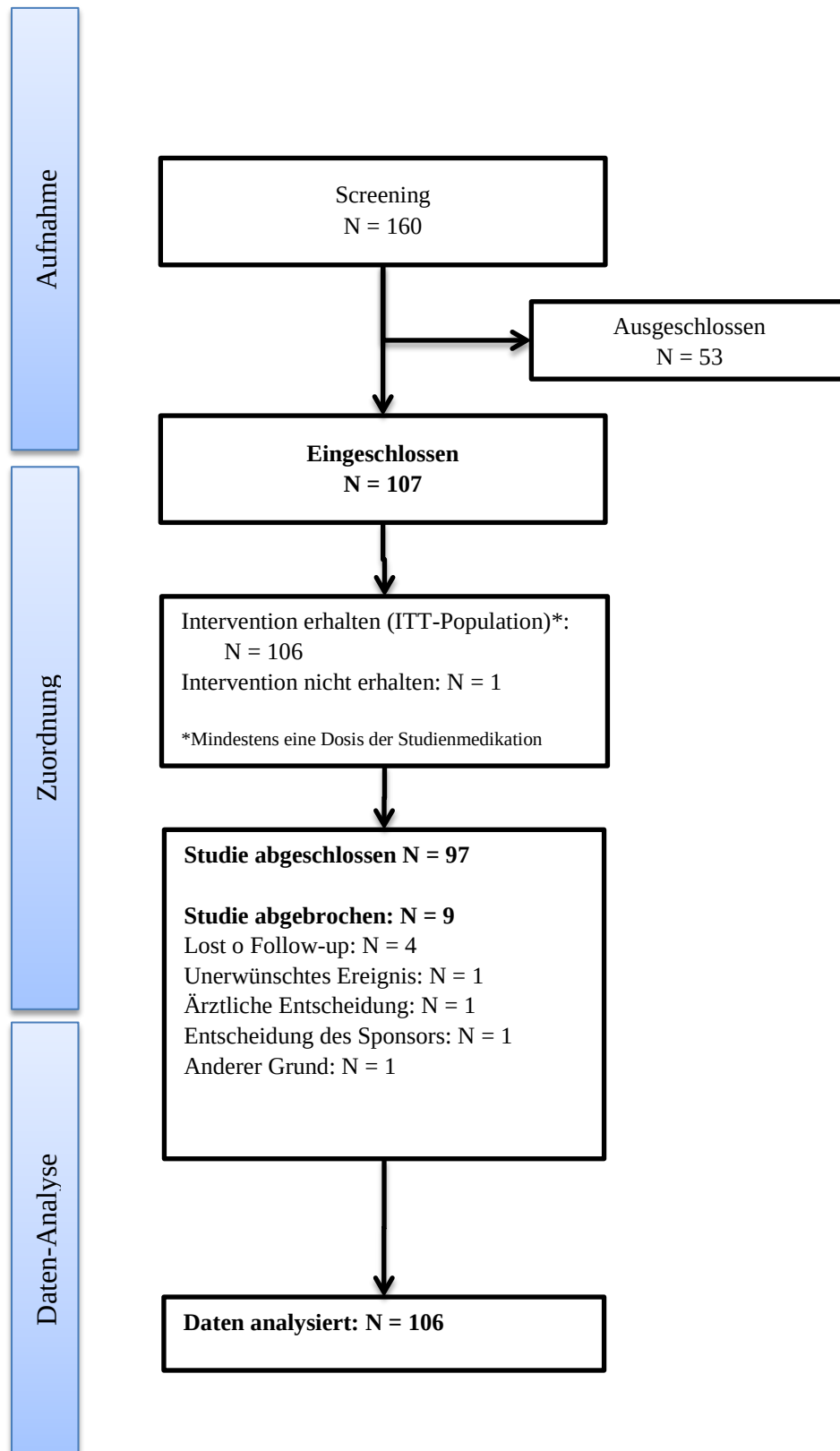


Abbildung 218: Patientenfluss für die Studie TMC435-TiDP16-C212

Tabelle 4-196: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RESTORE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Effektivität von Simeprevir (TMC435) in Kombination mit Peginterferon alfa 2a und Ribavirin zur Behandlung chronischer Hepatitis-C-Infektionen vom Genotyp 4.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich hierbei um eine offene Phase III Studie mit nur einem Behandlungsarm.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendement 1 (22. Februar 2012): • Aufnahme eines zulässigen Bereichs des ANA-Titers in die Ausschlusskriterien. • Verdeutlichung der Bestimmungen für Leberbiopsien. • Streichung eines verpflichtenden Schwangerschaftstests für die Partnerinnen der männlichen Studienteilnehmer zur Wahrung der Privatsphäre. • Anpassung der Blutplättchen und der absoluten Neutrophilenzahl in den Ausschlusskriterien zur Einarbeitung von Feedback der Gesundheitsbehörden
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 13. Männer und Frauen zwischen einschließlich 18 und 70 Jahren. 14. Vorliegen einer chronischen HVC-Infektion, bestätigt durch eine Leberbiopsie, durchgeführt innerhalb der letzten 3 Jahre vor dem Screening oder zwischen der Screening und Baselinevisite. • Eine Biopsie ist nicht erforderlich bei Vorliegen einer Erkrankung die eine Kontraindikation zu einer Leberbiopsie darstellt. In solchen Fällen muss eine nichtinvasive Methode zur Feststellung des Stadiums der Lebererkrankung verwendet werden. • Wenn die durchgeführte Biopsie länger als 2 Jahre zurückliegt, dann muss das Stadium der Leberfibrose durch eine nichtinvasive Methode bestätigt werden. • Bei durch die Biopsie festgestellter

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Inflammation jedoch fehlender Bestätigung der Chronizität sind Labornachweise sind Labornachweise von HCV-Antikörpern oder HCV-RNA während der 6 Monate vor der Baselinevisite erforderlich. • Bei einer durch eine Biopsie bestätigten Zirrhose ist keine erneute Bewertung notwendig, auch wenn diese mehr als 3 Jahre zurückliegt. 15. Bei Patienten mit Zirrhose oder einer bridging Fibrosis, sowie bei Patienten, bei denen innerhalb der letzten 2 Jahre keine Leberbiopsie durchgeführt wurde, ist innerhalb der 2 Monate vor dem Screening oder während des Screening eine Ultraschalluntersuchung ohne verdächtige Hinweise auf ein Leberzellkarzinom erforderlich. 16. HCV-Infektion vom Genotyp 4 (beim Screening bestätigt). 17. Plasma HCV-RNA >10.000 IU/mL beim Screening. 18. Patienten können sowohl behandlungsnaiv als auch vorbehandelt sein: • Behandlungsnaive Patienten: Keine vorherige Behandlung mit zugelassenen oder experimentellen HCV-Medikamenten. • Non-Responder: Patienten, die mindestens einen 12 aufeinanderfolgende Wochen andauernden (Nullresponder) oder mindestens einen 20 aufeinanderfolgende Wochen andauernden (Teilresponder) Behandlungszyklus mit Peginterferon alfa 2a oder Peginterferon alfa 2b in Kombination mit Ribavirin durchlaufen haben. Nullresponder müssen dabei in Woche 12 eine Reduktion <2 log₁₀ IU/mL der HCV-RNA gegenüber der Baseline erreicht haben, sowie Nachweisbarkeit der HCV-RNA bei der letzten Messung während der Behandlung; Teilresponder müssen in Woche 12 eine Reduktion ≥2 log₁₀ IU/mL in HCV-RNA gegenüber der Baseline erreicht haben, sowie Nachweisbarkeit der HCV-RNA bei der letzten Messung während der Behandlung (allerdings nicht vor Ende Woche 20). • Relapser: Patienten die mindestens 24 Wochen lang eine Behandlung auf

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Basis von Peginterferon alfa/ Ribavirin erhalten haben, bei denen bei der letzten Messung während der Behandlung die RCV-RNA nicht nachweisbar war oder bei denen innerhalb der zwei Monate nach dem tatsächlichen Ende der Studie die RVC-RNA nicht nachweisbar war und bei denen innerhalb 1 Jahres nach der letzten Medikationseinnahme HCV-RNA nachweisbar war. 19. BMI $\leq 32 \text{ kg/m}^2$. 20. Patientinnen im gebärfähigen Alter oder Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen zustimmen mindestens 2 Wochen vor Studientag 1 bis 6 Monate nach der letzten Dosis von Peginterferon alfa 2a und Ribavirin zwei effektive Verhütungsmethoden zu verwenden. Alternativ können die Patienten auch nicht heterosexuell aktiv sein, muss eine Vasektomie des Patienten oder Partners durchgeführt worden sein bzw. die Patientin (oder Partnerin) darf nicht im gebärfähigen Alter sein. 21. Patient will und kann die Auflagen des Protokolls erfüllen. 22. Freiwillige Unterschrift der Einwilligungserklärung. <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Anzeichen einer dekomponierten Lebererkrankung (aktuell oder in der Vergangenheit Anzeichen von Aszites, blutenden Varizen oder hepatischer Enzephalopathie). 2. Vorliegen einer Lebererkrankung ohne HCV-Ursprung, einschließlich akuter Hepatitis, mit Drogen oder Alkohol verbundener. Lebererkrankung, autoimmuner Hepatitis, Hämochromatose, Morbus Wilson, alfa-1-Antitrypsin-Mangel, primär biliärer Zirrhose oder andere Lebererkrankungen ohne HCV-Ursprung, die vom Prüfarzt als klinisch signifikant betrachtet werden. Patienten mit vorheriger Schistosomiasis einzuschließen liegt im Ermessen des Prüfarztes. 3. Infektion oder Koinfektion mit HCV eines anderen Genotyps als Genotyp 4. 4. Koinfektion mit HIV-1 oder HIV-2 (positiver HIV-1 oder HIV-2 Antikörpertest beim Screening). 5. Vorliegen einer Erkrankung, die eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Kontraindikation für Peginterferon alfa 2a oder Ribavirin darstellt: • Unkontrollierte depressive Erkrankung. • Organtransplantation (außer Hornhaut-, Haar- oder Hauttransplantation). • Schwere begleitende Erkrankung einschließlich jedoch nicht begrenzt auf schweren Bluthochdruck, koronare Herzerkrankung, schlecht kontrollierte endokrine Störungen (Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankung), chronisch obstruktive Lungenerkrankung, schwere Infektionen (bakteriell, viral, pilzartig) oder Hämoglobinopathien • Autoimmune Hepatitis oder autoimmune Zustände, die durch Peginterferon alfa oder Ribavirin verstärkt werden. 6. Vorliegen anderer klinisch signifikanter Erkrankungen, die durch Peginterferon alfa oder Ribavirin verstärkt werden (Prüfarzt-Entscheidung) 7. Bei vorbehandelten Patienten: Abbruch einer Behandlung mit Peginterferon alfa oder Ribavirin aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, welches nach Beurteilung des Prüfarztes eine erneute Behandlung wahrscheinlich einschränken würde. 8. Verwendung von direkt wirkenden antiviralen Substanzen (z.B. NS5B-Polymerase, NS3/4A-Protease, NSA5-Inhibitoren) oder Cyclophilin-Inhibitoren zur Behandlung chronischer HCV. 9. Auftreten bösartiger Tumore innerhalb der letzten 5 Jahre vor dem Screening (Ausnahmen: die Haut betreffende Plattenepithelkarzinome oder Basaliome und lokale Karzinome an Gebärmutterhals oder Anus; bösartige Tumore, die nach Ansicht des Prüfarztes geheilt sind und nur eine geringe Wahrscheinlichkeit des Wiederauftretens aufweisen). 10. Anzeichen einer schweren Retinopathie oder einer klinisch relevanten ophthalmologischen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Störung. 11. Vorliegen einer der folgenden Befunde: a. Blutplättchen <90,000/mm³ b. Absolute Neutrophilenzahl <1500 Zellen/mm³ c. Hämoglobin <12 g/dL für Frauen und <13 g/dL für Männer d. Kreatinin >1,5 mg/dL e. ALT und/oder AST >10·Obergrenze des Normalbereichs f. Bilirubin im Serum (total) >1,5·Obergrenze des Normalbereichs g. Alfa-Fetoprotein >50 ng/mL h. Albumin-Plasmakonzentration <3,5g/dL i. Prothrombinzeit >1,5 j. Thyreoidea-stimulierendes Hormon - < Untergrenze des Normalbereichs oder > 1,5·Obergrenze des Normalbereichs - ≥ Obergrenze des Normalbereichs bzw. ≤1,5·Obergrenze des Normalbereichs, falls T4 (freies Thyroxin) und T3 (Trijodthyronin) außerhalb des Normalbereichs liegen k. ANA-Titer >1:160 12. Alle anderen Erkrankungen oder klinisch signifikanten Befunde, die im Rahmen der Anamnese, der körperlichen Untersuchung, bei Labortests oder EKG-Messungen entdeckt werden und die nach Ansicht des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten gefährden würden oder dessen Teilnahme und Abschluss an der Studie beeinflussen könnten. 13. Verwendung anderer unerlaubter Begleitmedikamente. 14. Aktueller oder vergangener Missbrauch von Alkohol und/oder Narkosemitteln, die laut Prüfarzt die Sicherheit der Patienten oder die Compliance gefährden würden. 15. Geplante oder aktuelle Schwangerschaft der Patientin oder Partnerin eines Patienten, sowie stillende Patientin/Partnerin während

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		der Studie oder innerhalb von 6 Monaten nach letzter Gabe der Studienmedikation. 16. Einnahme eines anderen experimentellen Medikamentes (einschließlich Impfstoffe) oder experimentellen Medizinproduktes innerhalb 30 Tage vor dem Screening. 17. Vorliegen einer bekannten Allergie, Überempfindlichkeit oder Unverträglichkeit gegen eine Komponente der Studienmedikation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, durchgeführt an 8 Zentren in Frankreich und Belgien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Studienpopulation wird kategorisiert nach vorherigem Ansprechen auf eine Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin: • <u>behandlungsnaive Patienten:</u> Patienten, die bisher keine HCV Behandlung erhalten haben (sowohl zugelassen als auch experimentell) • <u>Relapser:</u> Patienten die mindestens 24 Wochen lang eine Behandlung auf Basis von Peginterferon alfa und Ribavirin erhalten haben und die innerhalb von 1 Jahr einen Relapse hatten • <u>Non-Responder:</u> Patienten, die auf mindestens einen Behandlungszyklus auf Basis von Peginterferon alfa und Ribavirin nicht angesprochen haben. Dabei sollten Patienten mindestens einen 12 aufeinanderfolgende Wochen andauernden (Nullresponder) oder mindestens einen 20 aufeinander folgende Wochen andauernden (Teilresponder) Behandlungszyklus durchlaufen haben. <u>Behandlung:</u> Simeprevir in Kombination mit Peginterferon alfa 2a + Ribavirin bis Woche 12 Danach Peginterferon alfa 2a + Ribavirin (ohne Simeprevir) für Non-Responder und Patienten mit Zirrhose bis Woche 48, für therapienaive Patienten und Relapser entweder bis Woche 24 oder 48, je nach Erfüllung des Kriteriums für frühes virologisches Ansprechen (nachweisbare oder nichtnachweisbare HCV-RNA <25 IU/mL in Woche 4 und nichtnachweisbare HCV-RNA <25 IU/mL in Woche 12)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Dosierung: • Simeprevir oral 150 mg q.d. • Peginterferon alfa 2a 180 µg einmal wöchentlich • Ribavirin oral 1000 oder 1200 mg/Tag b.i.d. (je nach Körpergewicht, <75 oder ≥ 75 kg)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium: <u>Effektivität:</u> Anteil der Patienten, die SVR12 erreichen (d.h. nachweisbare HCV-RNA < 25 IU/mL am tatsächlichen Ende der Behandlung und nachweisbare oder nichtnachweisbare HCV-RNA < 25 IU/mL 12 Wochen nach dem geplanten Ende der Studie). Sekundäre Zielkriterien: <u>Effektivität:</u> • SVR24 • Nichtnachweisbare HCV-RNA (< 25 IU/mL) und/oder HCV-RNA < 25 IU/mL zu verschiedenen Zeitpunkten während der Studie, insbesondere in Wochen 4, 12, 24, 36 und 48. • Behandlungsversagen • Viraler Durchbruch • Viraler Relapse <u>Weitere Zielkriterien zur Sicherheit und Verträglichkeit:</u> • Unerwünschte Ereignisse, • Vitalparameter und körperliche Befunde • klinische Labordaten • EKG
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<u>Amendement 1 (22. Februar 2012):</u> Überarbeitung der SVR-Definition zur Einarbeitung von Feedback der Gesundheitsbehörden.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Fallzahlberechnungen wurden nicht durchgeführt da keine formalen Hypothesentests geplant waren.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<u>Zwischenanalysen:</u> Laut Protokoll können Zwischenanalysen zur Unterstützung des Zulassungsverfahrens durchgeführt werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend
11	Verblindung	Nicht zutreffend
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	d) Nein e) Nein f) Nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Population Intention-to-treat (ITT) Population relevant für alle Analysen d.h. alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Geplante Analyse für sekundäre Parameter: <u>Effektivität</u> Berechnung eines 95%-KI für den Anteil der Patienten, die SVR12 erreichen. Geplante Analyse für sekundäre Endpunkte • Responderraten mit 95%-KI für alle für alle binären Responder-Parameter • Kaplan-Meier-Analyse für die Zeit bis zum Erreichen eines nicht-feststellbarer HCV-RNA im Plasma • Deskriptive Statistiken oder Plots für die Veränderungen der log10 Viruslast gegenüber der Baseline • Zusammenfassungen und Listings von unerwünschten Ereignissen, abnormalen Untersuchungs- und Laborbefunden und Vitalparameters

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		außerhalb des Normalbereichs
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Laut Protokoll sind Subgruppenanalysen geplant für Subgruppen basierend auf ausgewählten demographischen und Baseline Charakteristika wie z.B.: • Vorheriges Ansprechen auf die Behandlung (Null-Responder, partielle Responder, Relapser, behandlungsnaive Patienten) • Metavir score • Baseline HCV-RNA • Genotyp • NSR Baseline Polymorphismen • Rasse • Alter • Geschlecht • Land/Region
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 107 Patienten eingeschlossen b) 107 wie geplant behandelt c) 107 analysiert
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Studie abgebrochen: N = 3 • Lost to Follow-up: N = 2 • Patientenentscheidung: N = 1 <i>Anmerkung: Diese Zahlen beziehen sich auf die ITT-Population, d.h. Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.</i>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening des ersten Patienten: 16. Februar 2012 Letzter Datenschnitt: 3. Januar 2014
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie laufend
a: nach CONSORT 2010.		

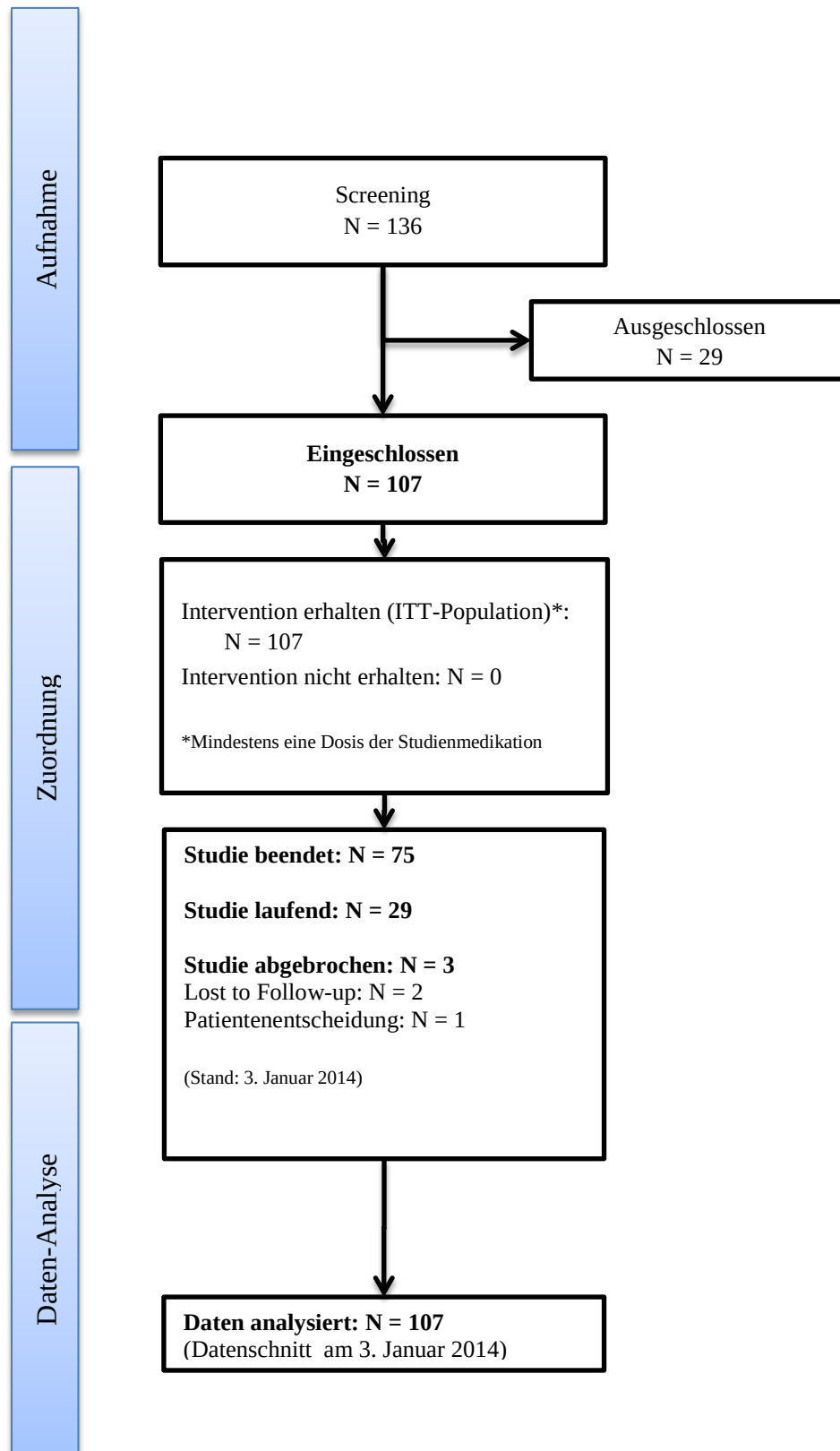


Abbildung 219: Patientenfluss für die Studie RESTORE

Tabelle 4-197: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie COSMOS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Erforschung der Wirksamkeit von 12-wöchiger oder 24-wöchiger Behandlung mit Simeprevir in Kombination mit Sofosbuvir oder in Kombination mit Sofosbuvir und Ribavirin zur Therapie von Patienten mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, die auf eine vorherige Behandlung mit Peginterferon alfa und Ribavirin nicht ansprachen (Null-Responder) oder bisher nicht für HCV behandelt wurden (therapienaive Patienten). Eine formale Hypothese wurde nicht aufgestellt.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine randomisierte, offene, Phase-IIa-Studie mit vier parallelen Behandlungsarmen (Zuteilungsverhältnis 2:1:2:1): • 24 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir+Ribavirin • 24 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir • 12 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir+Ribavirin • 12 Wochen Simeprevir+Sofosbuvir Außerdem besteht die Studie aus 2 Kohorten: • Kohorte 1: Nullresponder • Kohorte 2: Therapienaive Patienten und Nullresponder Voraussetzung für die Initiierung von Kohorte 2 war laut Protokoll die Feststellung ausreichender Sicherheit und Wirksamkeit durch Zwischenanalysen von Kohorte 1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendement 2 (3. Februar 2012):</u> • Begrenzung des Höchstalters auf 70 Jahre (nach Empfehlung der Behörden) • Hinzufügen von Anforderungen ANA-Titer, Thyreoidea-stimulierendem Hormon (TSH) und glomerulärer Filtrationsrate (GRF) in den Ausschlusskriterien (nach Empfehlung der Behörden) • Entfernung eines Hinweises auf Peginterferon alfa 2a aus Ausschlusskriterium Nummer 9 <u>Amendement 4 (30. Mai 2012):</u> • Verschiebung des Zeitpunkts von Zwischenanalyse 2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Amendement 6 (30. August 2012):</u> Aufnahme von Zwischenanalyse 1 ins Protokoll, zur Entscheidung, ob Kohorte 2 initiiert werden soll und zur Unterstützung weiterer Studien
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> - Männer und Frauen zwischen 18 und 70 Jahren - Chronische HCV-Infektion vom Genotyp 1 (beim Screening bestätigt) - HCV-RNA im Plasma >10.000 IU/mL beim Screening <i>Anmerkung: Eine Wiederholung des Tests zur Feststellung der Eignung ist während der Screeningphase 1 Mal im Rahmen einer ungeplanten Visite erlaubt</i> Kohorte 1: Kein Ansprechen auf mindestens eine dokumentierte, vorhergegangene Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin von mindestens 12 aufeinanderfolgenden Wochen (Null-Responder) Kohorte 2: Kein Ansprechen auf mindestens eine dokumentierte, vorhergegangene Therapie mit Peginterferon alfa und Ribavirin von mindestens 12 aufeinanderfolgenden Wochen (Null-Responder) ODER Bisher keine HCV-Behandlung mit zugelassenen oder experimentellen Medikamenten (therapienaive Patienten) - Null-Responder (in Kohorte 1 und 2): Während der letzten Behandlung eine Reduktion der HCV-RNA in Woche 12 gegenüber der Baseline <2 log₁₀ IU/mL - Bereitschaft zur Verwendung von 2 effektiven Verhütungsmethoden bereits ab 2 Wochen vor der Baseline (Tag 1) bis 6 Monate nach (oder länger, falls durch regionale Bestimmungen verlangt) nach der letzten Dosis Peginterferon alfa /Ribavirin (sofern die Vorbehandlung kurz vor Beginn dieser Studie endete) und bis 6 Monate nach Erhalt der letzten Dosis der Medikation in dieser Studie. Alternativ: Verzicht auf heterosexuelle Aktivitäten; Sterilisation des Patienten oder des Partners der Patientin; Patientin bzw. Partnerin des Patienten nicht gebärfähig (seit mindestens 2 Jahren postmenopausal oder chirurgisch steril)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		7. Bereitschaft und Fähigkeit zur Einhaltung der Bedingungen des Protokolls 8. Freiwillige Unterschrift unter die informierte Einwilligung zur Bestätigung, dass Zweck der notwendigen Studienmaßnahmen (einschließlich jeglicher verpflichtender Gentests zur Bestimmung des <i>IL28B</i>-Typs) verstanden wurde und eine Bereitschaft zur Teilnahme vorliegt Spezielle Einschlusskriterien für Kohorte 1: 9. Leberbiopsie innerhalb der letzten 3 Jahre vor dem Screening, deren Ergebnisse histologisch mit einem Metavir-Score von F0, F1 oder F2 konsistent sind (bei Patienten ohne Biopsie muss diese noch vor der Baseline durchgeführt werden.) <i>Anmerkung: FibroSURE zur Bewertung der Leberfibrose ist kein zulässiger Test, um die Eignung von Patienten zu bestimmen.</i> 10. Ultraschall, Computertomographie oder Magnetresonanztomographie ohne verdächtigen Hinweise auf Leberzellkarzinom bei Patienten mit Alphafoetoprotein >50 ng/mL Spezielle Einschlusskriterien für Kohorte 2: 11. Mit einem Metavir-Score von F3 oder F4 konsistente Histologie der Leber Patienten mit einer irgendwann durch eine Biopsie bestätigten bridging Fibrosis (Metavir-Score F3) benötigen keine erneute Biopsie. Bei Patienten, bei denen noch nie eine Leberbiopsie durchgeführt wurde oder bei denen keine Hinweise auf eine bridging Fibrosis (Metavir-Score F3) oder eine Zirrhose (Metavir-Score F4) festgestellt wurde, muss eine Leberbiopsie vor der Baseline durchgeführt werden, deren Ergebnisse histologisch konsistent mit einem Metavir-Score von F3 oder F4 sein müssen. <i>Anmerkung: FibroSURE zur Bewertung der Leberfibrose ist kein zulässiger Test, um die Eignung von Patienten zu bestimmen.</i> 12. Ultraschall, Computertomographie oder Magnetresonanztomographie innerhalb der letzten 2 Monate vor dem Screening ohne verdächtige Hinweise auf ein Leberzellkarzinom (falls der Ultraschall Hinweise auf ein Leberzellkarzinom zeigte, müssen Computertomographie und/oder Magnetresonanztomographie eindeutig belegen, dass kein Leberzellkarzinom vorliegt.)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Anzeichen einer Leberdekomensation (vergangene oder aktuelle Anzeichen für Aszites, blutende Varizen oder hepatische Enzephalopathie) 2. Leber-Erkrankung ohne HCV-Ursprung, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, akute Hepatitis A, alkohol- oder medikamenteninduzierte Lebererkrankung, autoimmune Hepatitis, Hämochromatose, Morbus Wilson, Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, nicht-alkoholische Steatohepatitis, primär biliäre Zirrhose, jede andere nicht-HCV-Lebererkrankung, die vom Prüfarzt als klinisch signifikant bewertet wird) 3. Infektion/Koinfektion mit HCV eines anderen Genotyps als Genotyp 1 4. Koinfektion mit HIV des Typs 1 oder 2 (positiver HIV-1- oder HIV-2-Antikörpertest beim Screening) 5. Koinfektion mit Hepatitis B (positiver Test auf Hepatitis-B-Oberflächenantigen) 6. Jede der folgenden Beschwerden: a. Unkontrollierte depressive Erkrankung. b. Organtransplantation (außer Hornhaut-, Haar- oder Hauttransplantation). c. Schwere begleitende Erkrankung einschließlich jedoch nicht begrenzt auf schweren Bluthochdruck, koronare Herzerkrankung, schlecht kontrollierte endokrine Störungen (Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankung), chronisch obstruktive Lungenerkrankung, schwere Infektionen (bakteriell, viral, pilzartig) oder Hämoglobinopathien d. Autoimmune Hepatitis oder andere autoimmune Beschwerden 7. Andere bekannte, klinische signifikante Erkrankung, die nach Einschätzung des Prüfarztes durch Ribavirin verstärkt würde 8. Auftreten bösartiger Tumore innerhalb der letzten 5 Jahre vor dem Screening (Ausnahmen: die Haut betreffende Plattenepithelkarzinome oder Basaliome und lokale Karzinome an Gebärmutterhals oder Anus; bösartige Tumore, die nach

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ansicht des Prüfarztes geheilt sind und nur eine geringe Wahrscheinlichkeit des Wiederauftretens aufweisen) 9. Vorliegen einer der folgenden Befunde: a. Blutplättchen $<90,000/\text{mm}^3$ b. Absolute Neutrophilenzahl $<1500 \text{ Zellen}/\text{mm}^3$ (bei Schwarzen: $<1200 \text{ Zellen}/\text{mm}^3$) c. Hämoglobin $<12 \text{ g/dL}$ für Frauen und $<13 \text{ g/dL}$ für Männer d. Kreatinin $>1,5 \text{ mg/dL}$ e. ALT und/oder AST $>10 \cdot$ Obergrenze des Normalbereichs f. Bilirubin im Serum (total) $>1,5 \cdot$ Obergrenze des Normalbereichs g. ANA-Titer $>1:160$ h. Thyreoidea-stimulierendes Hormon i. $<$ Untergrenze des Normalbereichs oder $> 1,5 \cdot$ Obergrenze des Normalbereichs ii. $\geq$ Obergrenze des Normalbereichs bzw. $\leq 1,5 \cdot$ Obergrenze des Normalbereichs, falls T4 (freies Thyroxin) und T3 (Trijodthyronin) außerhalb des Normalbereichs liegen i. Glomeruläre Filtrationsrate (GRF) $<60 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$ (Berechnung der GFR mittels CKD-EPI [Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration]-Formel) <i>Anmerkung: Eine Wiederholung eines Tests hinsichtlich eines Laborwertes, der zum Ausschluss eines Patienten führend würde, ist während der Screeningphase 1 Mal im Rahmen einer ungeplanten Visite erlaubt</i> 10. Andere klinische Erkrankung oder klinische Befunde während des Screening, der Anamnese, der körperlichen Untersuchung (z. B. schwerer Bluthochdruck, koronare Herzerkrankung, COPD), der Labortests oder des EKG, welche nach Meinung des Prüfarztes, die Sicherheit des Patienten oder seine Teilnahme an der Studie bis zum planmäßigen Abschluss behindern könnten <i>Anmerkung: Eine Wiederholung eines</i>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>Tests hinsichtlich eines Laborwertes, der zum Ausschluss eines Patienten führend würde, ist während der Screeningphase 1 Mal im Rahmen einer ungeplanten Visite erlaubt</i> 11. Vorhergegangene Behandlung mit einem zugelassenen oder experimentellen Arzneimittel zur Bekämpfung des HCV außer den durch die FDA zugelassenen Peginterferon alfa und Ribavirin, einschließlich direkt wirkenden anti-HCV Substanzen (z. B. NS5B-Polymerase-, NS3/4A-Protease, NS5A- oder Cyclophilin-Inhibitoren) 12. Verwendung nicht erlaubter Begleitmedikation 13. Vergangener oder aktueller Alkoholmissbrauch oder Missbrauch entspannender oder narkotischer Drogen, welche nach Ansicht des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten oder sein Compliance mit den Studienmaßnahmen gefährden würde 14. Schwangere oder stillende Patientin oder Partnerin eines Patienten, oder geplante Schwangerschaft während und bis 6 Monate nach Ende der letzten Dosis Ribavirin (oder länger falls durch die zuständigen Behörden vorgeschrieben) 15. Erhalt eines experimentellen Arzneimittels (einschließlich Impfstoffe) oder Verwendung eines experimentellen invasiven Medizinprodukts innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening 16. Kenntnis einer Allergie, Hypersensitivität oder Intoleranz auf Simeprevir, Sofosbuvir oder Ribavirin oder andere Bestandteile der Rezeptur 17. Einnahme eines Opiatersatzes (Methadon, Buprenorphin/Naloxon) innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening Spezielle Ausschlusskriterien für Kohorte 2: 18. Alfa-Fetoprotein >50 ng/mL <i>Anmerkung: Eine Wiederholung eines Tests hinsichtlich eines Laborwertes, der zum Ausschluss eines Patienten führend würde, ist während der Screeningphase 1 Mal im Rahmen einer ungeplanten Visite erlaubt</i>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Durchgeführt an 20 Zentren (Kohorte 1) bzw. an 21 Zentren in den USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Gruppe 1:</u> Woche 1-24: • Simeprevir oral 150 mg q.d. • Sofosbuvir oral 400 mg q.d.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• RBV oral 1000-1200 mg/Tag als b.i.d.-Regimen* <u>Gruppe 2:</u> Woche 1-24: • Simeprevir oral 150 mg q.d. • Sofosbuvir oral 400 mg q.d. <u>Gruppe 3:</u> Woche 1-12: • Simeprevir oral 150 mg q.d. • Sofosbuvir oral 400 mg q.d. • RBV oral 1000-1200 mg/Tag als b.i.d.-Regimen* <u>Gruppe 4:</u> Woche 1-12: • Simeprevir oral 150 mg q.d. • Sofosbuvir oral 400 mg q.d. *nach Körpergewicht, <75 kg: täglich insgesamt 1000 mg, ≥75 kg: täglich insgesamt 1200 mg
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primärer Endpunkt:</u> • Anteil der Patienten, die SVR12 erreichen <u>Sekundärer Endpunkt:</u> Wirksamkeit: • Anteil der Patienten mit SVR4 • Anteil der Patienten mit SVR24 • Anteil der Patienten mit SVR in Woche 48 • Anteil der Patienten ohne nachweisbare HCV-RNA • Anteil der Patienten mit viralem Durchbruch • Anteil der Patienten mit ungenügendem virologischen Ansprechen • Anteil der Patienten mit viralem Relapse • Änderung der log₁₀ HCV-RNA gegenüber der Baseline Sicherheit und Verträglichkeit: • Unerwünschte Ereignisse, • Vitalparameter und körperliche Befunde • klinische Labordaten
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Amendement 6 (30 August 2012): • Hinzufügen von SVR4 zu den sekundären Endpunkten
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Entscheidung des Sponsors – es wurde keine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		formelle Fallzahlberechnung durchgeführt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	3 gemäß Protokoll geplante Zwischenanalysen in Kohorte 1: • Zwischenanalyse 1: Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten, um zu entscheiden, ob Kohorte 2 initiiert werden soll. Zeitpunkt: 1 Oktober 2012 (Erwartung, dass SVR4 bereits von 80% der Patienten vorliegt und ca. 20% der Patienten die Behandlung bereits abgeschlossen haben) • Zwischenanalyse 2: Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten, um zu entscheiden, ob Kohorte 2 initiiert werden soll (falls nicht bereits geschehen, in welchem Fall die Analyse der allgemeinen Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit dient). Zeitpunkt: Wenn für alle Patienten, die eine 12-wöchige Behandlung erhalten, SVR12 vorliegt. • Zwischenanalyse 3: Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten, um zu entscheiden, ob Kohorte 2 initiiert werden soll (falls nicht bereits geschehen, in welchem Fall die Analyse der allgemeinen Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit dient). Zeitpunkt: Wenn SVR12 für alle Patienten bereits vorliegt. 1 gemäß Protokoll geplante Zwischenanalysen in Kohorte 2: Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten, um zu entscheiden, um die mögliche Planung weiterer Studien mit Simeprevir zu ermöglichen. Zeitpunkt: Wenn SVR4 von allen Patienten, die eine 12-wöchige Behandlung erhalten, bereits vorliegt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Separate Randomisierung der beiden Kohorten: <u>Kohorte 1:</u> 2:1:2:1-Zuteilung zu den Behandlungsarmen mittels einer computergenerierten Behandlungsfolge (Blockrandomisierung mit 8 Strata):Stratifikationsfaktoren: • HCV-Genotyp: 1a oder nicht 1a • IL28B-Genotyp: CC, CT oder TT <u>Kohorte 2:</u> 2:1:2:1-Zuteilung zu den Behandlungsarmen mittels einer computergenerierten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsfolge (Blockrandomisierung mit 8 Strata): Stratifikationsfaktoren: • Patienten-Population: Behandlungsnaive oder Null-Responder • HCV-Genotyp: 1a oder nicht 1a
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung wurde mit Hilfe eines zentralen Web- oder Telefon-Dialogsystems (IWRS/IVRS) durchgeführt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die notwendigen Daten des zu randomisierenden Patienten durch das Personal im betreffenden Zentrum an das interaktive Telefon- oder Web-Dialogsystem übermittelt, woraufhin die Patienten automatisch einem Code zugeordnet wurden, der eine Zuordnung zur Behandlungsgruppe und Medikation ermöglichte.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nein b) nein c) nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	nicht zutreffend – offene Studie
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Darstellung des Anteils der Responder oder Darstellung von deskriptiven Statistiken getrennt nach Kohorte, Behandlungsarm und zusätzlich nach Patientensubpopulation.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Durchführung von Subgruppenanalysen für die Wirksamkeitsparameter basierend auf den folgenden Baseline-Parametern: • HCV-RNA • NS5B_T390I • F415Y • Metavir-Score • Geschlecht • Rasse • Alter • IL28B-Genotyp • HCV-Genotyp+ • evtl. weitere Faktoren
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Kohorte 1:</u> Insgesamt: a. Randomisiert: n= 81 b. Behandelt*: n= 80 c. Analysiert**: n= 80 Nach Behandlungsgruppe: • Gruppe 1: • Randomisiert: n= [keine Angabe] • Behandelt*: n= 24 • Analysiert**: n= 24 • Gruppe 2: • Randomisiert: n= [keine Angabe] • Behandelt*: n= 15 • Analysiert**: n= 15 • Gruppe 3: • Randomisiert: n= [keine Angabe] • Behandelt*: n= 27 • Analysiert**: n= 27 • Gruppe 4: • Randomisiert: n= [keine Angabe] • Behandelt*: n= 14 • Analysiert**: n= 15 <u>Kohorte 2:</u> Insgesamt: d. Randomisiert: n= 87 e. Behandelt*: n= 87 f. Analysiert**: n= 87 Nach Behandlungsgruppe: • Gruppe 1: • Randomisiert: n= [keine Angabe] • Behandelt*: n= 30 • Analysiert**: n= 30 • Gruppe 2: • Randomisiert: n= [keine Angabe] • Behandelt*: n= 16 • Analysiert**: n= 16 • Gruppe 3: • Randomisiert: n= [keine Angabe] • Behandelt*: n= 27 • Analysiert**: n= 27 • Gruppe 4:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Randomisiert: n= [keine Angabe] • Behandelt*: n= 14 • Analysiert**: n= 14 *Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben **Letzte Zwischenanalyse (18. November 2013)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Studienabbrecher in Kohorte 1:</u> • Gruppe 1: N= 4 - o Unerwünschtes Ereignis: N= 1 - o Loss to Follow-up: N= 2 - o Patientenentscheidung: N= 1 • Gruppe 2: N= 1 - o Patientenentscheidung: N= 1 • Gruppe 3: N= 0 • Gruppe 4: N= 0 <u>Studienabbrecher in Kohorte 2:</u> • Gruppe 1: N= 2 - o Unerwünschtes Ereignis: N= 1 - o Patientenentscheidung: N= 1 • Gruppe 2: N= 0 • Gruppe 3: N= 0 • Gruppe 4: N= 1 - o Patientenentscheidung: N= 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studie: Januar 2012
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie laufend
a: nach CONSORT 2010.		

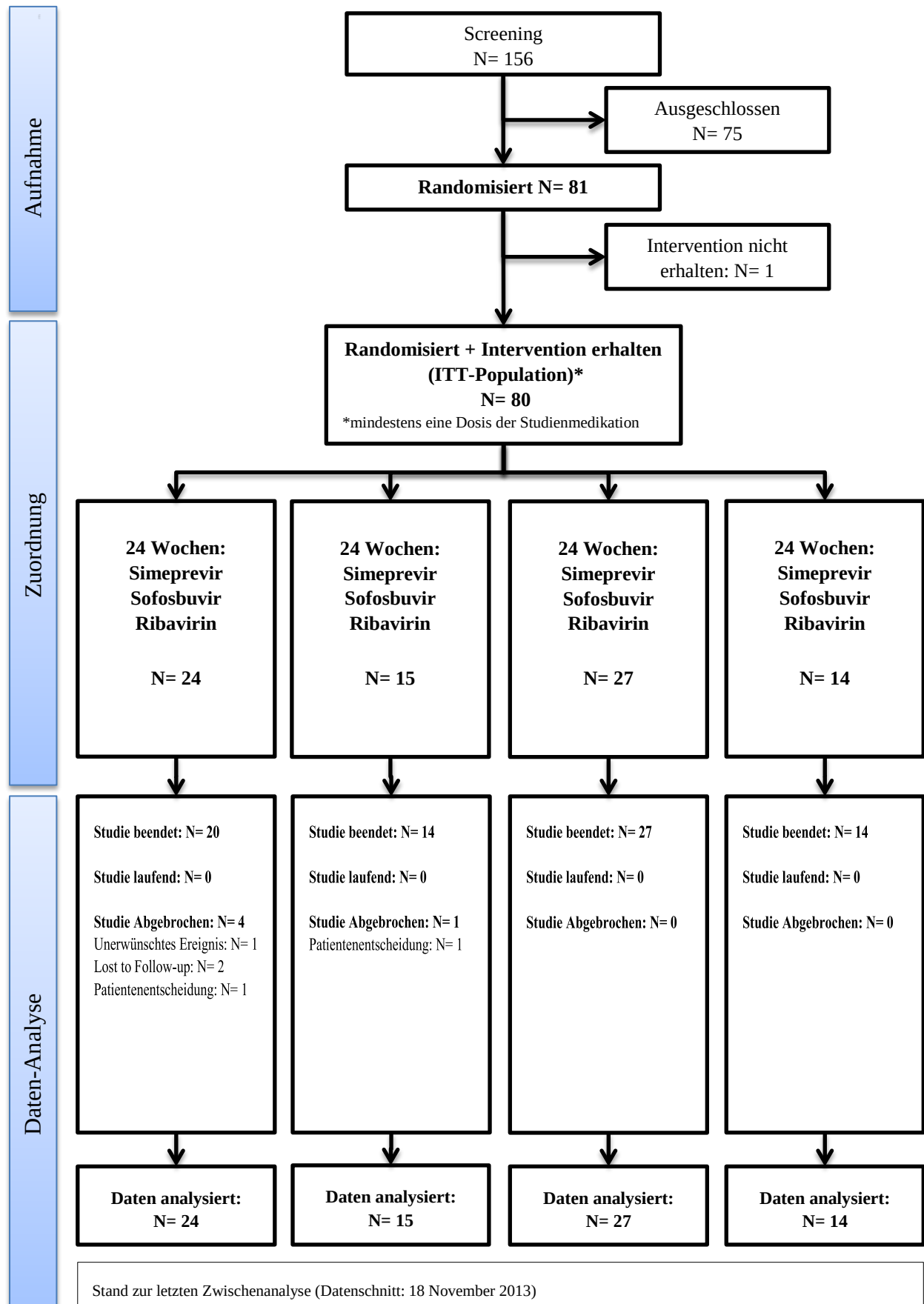


Abbildung 220: Patientenfluss für Kohorte 1 der Studie COSMOS

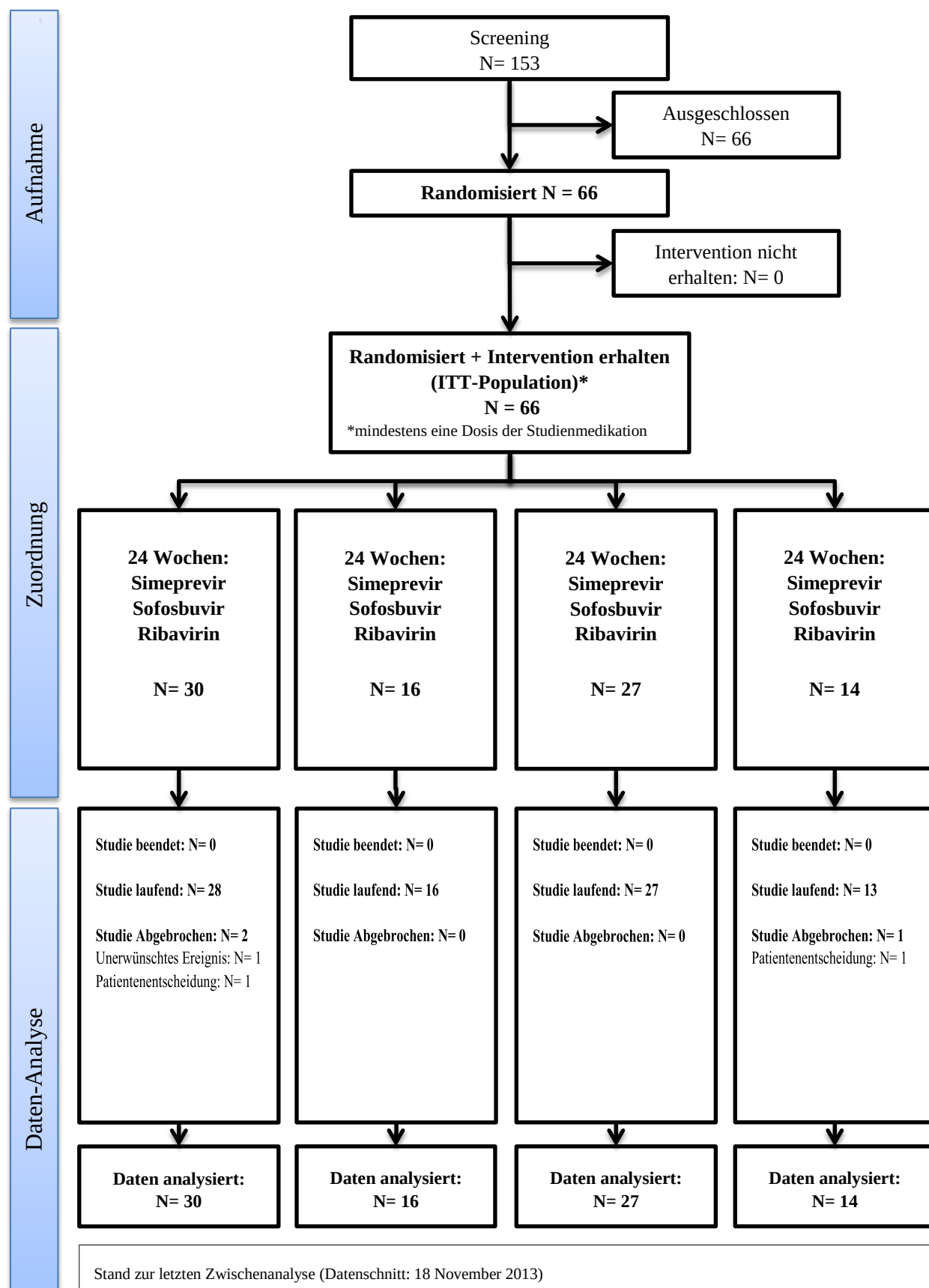


Abbildung 221: Patientenfluss für Kohorte 2 der Studie COSMOS

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

Tabelle 4-198 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PROMISE

Studie: PROMISE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
(Janssen Research & Development, 2013b)	CSR

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein:** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

 Es handelt sich um eine randomisierte Studie (CSR)

1.

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Doppeltblinde Studie; Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch (CSR)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Doppeltblinde Studie; Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch (CSR)

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:
Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: SVR**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.(CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:
Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Behandlungsbedingte Symptomatik****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.(CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die EinstufungErhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.(CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.(CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Tabelle 4-199 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ATTAIN

Studie: ATTAIN

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
(Janssen Research & Development, 2014c)	CSR

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein:** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie (CSR)

1.

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie; Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch (CSR)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie; Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch (CSR)

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:

Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: SVR**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.(CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:
Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Behandlungsbedingte Symptomatik****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Tabelle 4-200 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PILLAR

Studie: PILLAR

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
(Janssen Research & Development, 2012a)	PILLAR

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein:** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

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

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

2.

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

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

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie; Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch (CSR)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie; Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch (CSR)

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:

Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: SVR**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.(CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:
Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Behandlungsbedingte Symptomatik****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.(CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die EinstufungErhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.(CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.(CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Tabelle 4-201 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie QUEST-1

Studie: QUEST-1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
(Janssen Research & Development, 2013a)	QUEST-1

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☐ **nein:** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie; Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch (CSR)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie; Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch (CSR)

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:

Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: SVR****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.(CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Behandlungsbedingte Symptomatik**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.(CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:
Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.(CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.(CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine
☒ ja ☐ unklar ☐ nein
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können
☒ ja ☐ nein
Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):
☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Tabelle 4-202 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie QUEST-2

Studie: QUEST-2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
(Janssen Research & Development, 2013d)	QUEST-2

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

- ☐ **nein:** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Doppelblinde Studie; Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch (CSR)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Doppelblinde Studie; Prüf- und Vergleichsmedikation waren identisch (CSR)

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:
Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: SVR

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.(CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Behandlungsbedingte Symptomatik****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.(CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.(CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Erhebung und Beurteilung des Endpunktes erfolgte verblindet.(CSR)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Hinweise auf eine Verzerrung festgestellt.

Tabelle 4-203 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TMC435-TiDP16-C212

Studie: TMC435-TiDP16-C212

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
(Janssen Research & Development, 2014a)	CSR

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

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine einarmige 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:

Bewertungskriterium nicht zutreffend: Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2.

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben 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:

Einstufung ist nicht vorzunehmen, da es sich um eine nicht randomisierte Studie handelt.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: SVR

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Einstufung ist nicht vorzunehmen, da es sich um eine nicht randomisierte Studie handelt.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Einstufung ist nicht vorzunehmen, da es sich um eine nicht randomisierte Studie handelt.

Tabelle 4-204 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RESTORE

Studie: RESTORE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
(Janssen Research & Development, 2013f)	CSR

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

☒ **nein:** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Nicht auszufüllen, da es sich um eine nicht randomisierte Studie handelt.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Bewertungskriterium nicht zutreffend: Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben 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 ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Bewertungskriterium nicht zutreffend: Es handelt sich um eine einarmige Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine einarmige Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine einarmige Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben 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:

Einstufung ist nicht vorzunehmen, da es sich um eine nicht randomisierte Studie handelt.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: SVR

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Einstufung ist nicht vorzunehmen, da es sich um eine nicht randomisierte Studie handelt.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ **niedrig**☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Einstufung ist nicht vorzunehmen, da es sich um eine nicht randomisierte Studie handelt.

Tabelle 4-205 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie COSMOS

Studie: COSMOS

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
(Janssen Research & Development, 2014b)	CSR

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

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie

1.

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine offene Studie

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

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine offene Studie

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine offene Studie

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:
Trotz fehlender Verblindung wurde die Studie als niedrig verzerrt angesehen

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: SVR****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Da es sich bei SVR um einen objektiv messbaren Endpunkt handelt, wird in der mangelnden
Verblindung kein relevantes Verzerrungspotential gesehen.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der subjektiven Aspekte von manchen unerwünschten Ereignissen, ist für diesen Endpunkt,
wegen der mangelnden Verblindung, von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.
